I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll. mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

NULIBRY 9,5 mg por oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

12,5 mg foszdenopterin-hidrobromid-dihidrátot tartalmaz injekciós üvegenként, ami 9,5 mg foszdenopterinnek felel meg.

5 ml injekcióhoz való steril vízzel történő feloldás után 1,9 mg (1,9 mg/ml) foszdenopterint tartalmaz az oldat milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz) .

Fehértől a halványsárgáig változó színű por.

A feloldott oldat pH-értéke 5-7 közötti, viszkozitása 1,0 cSt, ozmolaritása pedig a 260-320 mOsmol/kg tartományon belüli.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A NULIBRY A típusú molibdén-kofaktor-hiányban (MoCD) szenvedő betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A NULIBRY csak akkor alkalmazható, ha a beteg megerősített genetikai diagnózissal vagy feltételezhetően A típusú MoCD-diagnózissal rendelkezik.

Azoknál a betegeknél, akiknél feltehetően fennáll az A típusú MoCD diagnózisa, genetikai vizsgálatot kell végezni az A típusú MoCD diagnózisának megerősítéséhez. A NULIBRY alkalmazását abba kell hagyni, ha az A típusú MoCD-diagnózist nem erősíti meg genetikai vizsgálat.

A NULIBRY-kezelést kórházban kell elkezdeni és az anyagcsere veleszületett hibáinak kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell felügyelni. A NULIBRY egy krónikus szubsztrátpótló kezelés, amelyet hosszú távú alkalmazásra fejlesztettek ki.

<u>Adagolás</u>

Egy évesnél fiatalabb gyermekpopuláció (gesztációs kor szerint)
Egy évesnél fiatalabb betegeknél a NULIBRY ajánlott dózisát a gesztációs kor alapján titrálják.

Olyan egy évesnél fiatalabb betegeknél, akik koraszülöttek (a gesztációs életkor < 37 hét) a NULIBRY ajánlott kezdő adagja 0,40 mg/ttkg/nap, naponta egyszer intravénásan beadva. Az adagot 0,90 mg/ttkg/nap céldózisra kell titrálni 3 hónap alatt, az 1. táblázatban látható módon.

Olyan egy évesnél fiatalabb betegeknél akik időre születtek (terminus újszülött) (a gesztációs életkor ≥ 37 hét) a NULIBRY ajánlott kezdő adagja 0,55 mg/ttkg/nap, naponta egyszer intravénásan beadva. Az adagot 0,90 mg/ttkg/nap céldózisra kell titrálni 3 hónap alatt az 1. táblázatban látható módon.

1. táblázat A NULIBRY kezdő dózisa és titrálási ütemterve egy évnél fiatalabb betegeknél a gesztációs életkor szerint

Titrálási ütemterv	Koraszülött (37 hétnél fiatalabb gesztációs életkor)	Újszülött (37 hetes vagy annál idősebb gesztációs életkor)
Kezdő dózis	0,40 mg/ttkg naponta egyszer	0,55 mg/ttkg naponta egyszer
Dózis az 1. hónapban	0,70 mg/ttkg naponta egyszer	0,75 mg/ttkg naponta egyszer
Dózis a 3. hónapban	0,90 mg/ttkg naponta egyszer	0,90 mg/ttkg naponta egyszer

1 évnél idősebb és 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők és felnőttek
A NULIBRY ajánlott adagja 0,90 mg/ttkg (a tényleges testtömeg alapján), intravénásan, naponta egyszer.

Kihagyott dózis
Ha egy dózis kimarad, a kihagyott dózis a lehető leghamarabb pótolni kell. A következő ütemezett dózist a kihagyott dózis beadása után legalább 6 órával kell beadni.

Az alkalmazás módja

A NULIBRY kizárólag intravénás alkalmazásra való.

A NULIBRY-t 1,5 ml/perc infúziós sebességgel kell beadni 5 ml injekcióhoz való steril vízzel történő feloldás után. A 2 ml-nél kisebb dózis fecskendővel történő beadást tehet szükségessé lassú intravénás nyomással.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Ha az egészségügyi szakember megfelelőnek ítéli, a NULIBRY injekciót otthon is beadhatja a beteg gondozója. Ha a NULIBRY-t a gondozó/a beteg adja be, olvassa el figyelmesen és tartsa be a NULIBRY előkészítésére, alkalmazására és tárolására vonatkozó, a dobozban található részletes „Felhasználónak szánt utasítások” részt.

Az egészségügyi szakembernek milliliterben (ml) kell kiszámítania és megadnia a NULIBRY térfogatát, valamint az egyes adagokhoz szükséges injekciós üvegek számát a gondozó/beteg számára (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fényérzékenység lehetősége

A fényérzékenység kockázata *az in vitro* és *in vivo* állatkísérletek alapján fennáll (lásd 5.3 pont).

A foszdenopterinnel kezelt betegeket vagy gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a betegeknél kerülni vagy minimalizálni kell a közvetlen napfénynek és a mesterséges UV-fénynek való kitettséget (azaz az UVA- vagy UVB-fényterápiát), és óvintézkedéseket kell tenni (pl. széles spektrumú, magas napvédő faktorral rendelkező napvédő krémet kell használni, és olyan ruházatot, kalapot és napszemüveget kell viselni, melyek védelmet nyújtanak a napsugarak ellen). A gondozók/betegek kapjanak tájékoztatást arról, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a betegen bőrkiütés jelenik meg, vagy ha fényérzékenységi reakciók tüneteit észlelik (bőrpír, égő érzés a bőrön, hólyagok).
Az orvosnak fontolóra kell vennie D-vitamin pótlás alkalmazását a napvédő és a védőruházat használata miatt, és ennek megfelelően tájékoztatnia kell a gondozót/betegeket.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Foszdenopterinnel nem végeztek klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat.

Az anyagcsere- és transzporter-alapú gyógyszerkölcsönhatások valószínűsége a foszdenopterinnel minimális, és más gyógyszerek együttes alkalmazása valószínűleg nem befolyásolja a foszdenopterin farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A foszdenopterin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során kapott eredmények nem elegendőek a reproduktív toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont).

A NULIBRY alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a foszdenopterin vagy a metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

El kell dönteni, hogy abba kell-e hagyni a szoptatást, vagy meg kell-e szakítani a NULIBRY-vel való kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a gyermek számára és a terápia előnyeit az nőre nézve.

Termékenység

Termékenységi vizsgálatokat a foszdenopterinnél nem végeztek.

4.7 A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A NULIBRY nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket..

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a részben leírt mellékhatásokat 11, NULIBRY-vel kezelt, A típusú MoCD betegségben szenvedő betegnél értékelték. A klinikai vizsgálatok során megfigyelt leggyakoribb (> 20%-os) nemkívánatos reakciók az eszközzel kapcsolatos komplikációk voltak, amelyeket a katéternek tulajdonítottak, és nem a foszdenopterinnek. Egyik betegnél sem kellett abbahagyni a kezelést nemkívánatos események miatt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri osztály és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 – < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A 2. táblázat bemutatja a leggyakoribb nemkívánatos gyógyszerreakciókat (ADR), amelyek a NULIBRY-val kezelt betegeknél fordultak elő.

2. táblázat Az SOC/PT alapján jelentett mellékhatások és gyakoriság

Szervrendszer	**Nagyon gyakori (≥ 1/10)**
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az eszköznek tulajdonított komplikációk

Kiválasztott mellékhatások leírása

A katéterrel összefüggő szövődmények
Tíz NULIBRY-vel kezelt beteg közül nyolcnál fordult elő legalább egy eszközzel összefüggő nemkívánatos esemény. Az egynél több betegnél jelentett események közé tartoztak az eszközzel összefüggő komplikációk (7 beteg), az eszköz elmozdulása és a katéter helyének elfertőződése (3 beteg, mindkét esetben), valamint extravasatio a katéter helyén, a katéter helyén jelentkező fájdalom; centrális vénás katéterezés: kifolyás a katéterezés helyén, az eszköz szivárgása, az eszköz elzáródása, a bakterémia, a szepszis, vagy egy érhez hozzáférő eszköz fertőzése (2 beteg, mindkét esetben).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A NULIBRY legnagyobb tolerált dózisa nem lett megállapítva, és a foszdenopterinnek nincs ismert ellenanyaga. Abban az esetben, ha a beteg a kívántnál nagyobb dózisban kapja a NULIBRY-t, az élettani paraméterek és a klinikai állapot gyakori monitorozása javasolt az adagolás után legalább 8 órán át.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb tápcsatornát támogató és anyagcserét segítő termékek, különböző tápcsatornát támogató és anyagcserét segítő termékek; ATC-kód: A16AX19

Hatásmechanizmus

Az A típusú MoCD-ben szenvedő betegeknek a molibdén-kofaktor szintézis 1 (MOCS1) génjében vannak mutációik, amik a köztes szubsztrát cPMP-hiányos MOCS1A/B-függő szintézishez vezetnek. A NULIBRY-val végzett szubsztrátpótló terápia exogén cPMP-forrást biztosít, ami molibdopterinné alakul át. A molibdopterin ezután molibdén-kofaktorrá alakul át; amely a molibdénfüggő enzimek aktiválásához szükséges, beleértve a szulfit-oxidázt (SOX), egy olyan enzimet, ami csökkenti a neurotoxikus szulfitok szintjét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A NULIBRY és az rcPMP hatásosságát a 15, genetikailag igazolt A típusú MoCD-beteg kombinált elemzésével értékelték, akik a NULIBRY és/vagy rcPMP szubsztrátpótló terápiában részesültek, amelynek a terápiásan hatékony része megegyezik a foszdenopterinnel, és terápiásan egyenértékűnek tekinthető a NULIBRY-vel.

A kombinált elemzésbe bevont 15 kezelt beteg 47%-a volt férfi, 73%-uk volt fehér és 27%-uk ázsiai; a medián gesztációs életkor 39 hét volt (35–41 hét). A 15 betegnél a genetikai diagnózis felállításának a medián életkora 4 nap volt, és 6 prenatális diagnózissal rendelkező beteget vontak be.

A teljes túlélést a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat Teljes túlélés a NULIBRY-val vagy rcPMP-vel kezelt, A típusú MoCD-ben szenvedő betegek esetében

	NULIBRY (vagy rcPMP) (n=15)
Elhalálozások száma (%)	2 (13,3%)
Kaplan-Meier-féle túlélési valószínűség 1 év 3 év	 93% 86%
Átlagos túlélési idő (hónap) (medián; min., max.)	73,2 (64,4; 0, 162)

Rövidítések: CI=konfidencia intervallum; rcPMP=rekombináns Escherichia coliból származó cPMP.

A teljes túlélési elemzés eredményeit összevetették egy kezeletlen, természetes anamnézissel rendelkező kontrollcsoporttal. Összességében a túlélés jelentősen meghosszabbodott azoknál a betegeknél, akik NULIBRY-t kaptak a kezeletlen természetes anamnézises kontrollcsoporthoz képest.

A kezeletlen természetes lefolyású csoporthoz képest a NULIBRY-t kapó betegek nagyobb valószínűséggel váltak járóképessé, étkeztek szájon át, testtömegük gyarapodott, fejlődtek, és olyan fejkörfogatot értek el, amely közelebb áll az életkorukhoz hasonló társaikhoz. A terápia előtt bekövetkezett neurológiai károsodás, beleértve a méhen belüli károsodást is, visszafordíthatatlan.

MoCD, húgyúti biomarkerek
A NULIBRY-kezelés az S-szulfocisztein (SSC) vizeletbeni koncentrációjának csökkenését eredményezte az A típusú MoCD-betegeknél, és a csökkenés tartósan fennmaradt a hosszú távú, 48 hónapon át tartó kezelés során. A kreatininre normalizált vizelet kiindulási SSC szintjét két beteg esetében jellemezték, akiknek az átlagértéke 92,0 µmol/mmol volt. A NULIBRY-kezelés (n=15) után a vizelet SSC átlagos ± SD szintjei kreatininre normalizálva 12,9 (±7,3) és 8,6 (±5,8) µmol/mmol között voltak a 3. hónaptól és az utolsó vizit között.

Serdülő és felnőtt populáció

A 12 éves és 18 évnél fiatalabb kor közötti serdülőkre és felnőttekre vonatkozóan korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.
Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A foszdenopterin farmakokinetikáját egészséges felnőtt alanyoknál, az egyszer intravénásan adott foszdenopterin alkalmazását követően a 4. táblázat foglalja össze. A plazmakoncentrációs időgörbe alatti terület (AUC) és a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) a foszdenopterin körülbelül arányosan növekedett a dózisok növelésével.

4. táblázat Átlagos (SD) farmakokinetikai paraméterek a foszdenopterin egyszeri intravénás dózisát követően, egészséges alanyoknál

Paraméterek	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)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng×h/ml)	523 (75)	1790 (213)	5960 (1820)

[1] 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg és 0,68 mg/kg dózis 0,08, 0,27 és 0,76 x a javasolt maximális dózis, sorrendben.

Eloszlás

A foszdenopterin eloszlási térfogata (Vd) körülbelül 300 ml/kg volt. A foszdenopterin plazmafehérje-kötődése 6 és 12% között volt.

Biotranszformáció

A foszdenopterint elsősorban nem enzimatikus bomlási folyamatok útján metabolizálják endogén cPMP inaktív oxidációs termékké.

Potenciális gyógyszerkölcsönhatások vizsgálata
A citokróm P450 (CYP) és/vagy transzporter kölcsönhatásokon alapuló gyógyszerkölcsönhatások lehetőségét számos *in vitro* vizsgálatban vizsgálták.

A foszdenopterin nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vagy CYP3A4/5 izoenzimeket *in vitro* tesztelés során humán máj mikroszómákban. Ezeknek az izoenzimeknek kevés vagy semmilyen közvetlen időfüggő vagy metabolizmus függő gátlása volt, és a fél maximális gátló koncentráció (IC_{50}) értékeit > 500 µM-ként jelentették. A foszdenopterin nem mutatott CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 indukciót. A legfeljebb 100 µM-os foszdenopterines tenyésztett humán hepatocitákkal való kezelése kevés vagy semmilyen növekedést nem okozott a CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 mRNS és enzim-aktivitási szintekben.

A foszdenopterin nem gátolja az efflux vagy felvevő transzportereket. A P-gp, a BCRP, az OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 µM), az OAT3, MATE1 és a MATE2-K (20 µM) gátlását 200 µM-on < 10%-nak jelentették, míg a cPMP a MATE2-K (25%) és az OAT1 (33%) enyhe gátlását mutatta 200 µM-on. A foszdenopterin nem szubsztrátja a P-gp-nek, BCRP-nek, OAT1-nek, OAT3-nak, OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, OCT2-nek vagy a MATE2-K-nak, és valószínűleg gyenge szubsztrátja a MATE1-nek.

Elimináció

A foszdenopterin átlagos teljes test clearance-e (CL) 167 és 195 ml/h/kg között volt. A foszdenopterin átlagos felezési ideje 1,2 és 1,7 óra között volt.

A foszdenopterin vese clearance-e a teljes test clearance-nek körülbelül 40%-át teszi ki.

Különleges betegcsoportok

Nem végeztek vizsgálatokat a foszdenopterin farmakokinetikájának értékelésére különleges betegcsoportokban, melyik rassz, kor vagy vese- és májkárosodás alapján vannak meghatározva. A vese- és májkárosodás hatása a foszdenopterin farmakokinetikájára nem ismert.

Gyermekek és serdülők

A foszdenopterin farmakokinetikai tulajdonságai az A típusú MoCD-ben szenvedők gyermekeknél hasonlóak az egészséges felnőtt alanyokéihoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és termékenységre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény humán alkalmazásakor különleges kockázattal nem kell számolni.

Karcinogenitás

A foszdenopterinnel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

A foszdenopterinnel nem végeztek reprodukciós- és fejlődéstoxicitási vizsgálatokat.

Fototoxicitás

A foszdenopterin fototoxikus volt *in vitro* és *in vivo*. Patkányoknál bőrreakciókat (erythema, ödéma, hámlás és szuszpenzió), valamint szemészeti és hisztopatológiai változásokat figyeltek meg UV-sugárzást követően.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Aszkorbinsav (E300)
Mannit (E421)
Szacharóz
Sósav (E507) (a pH beállításához)
Nátrium-hidroxid (E524) (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszerkészítmény kizárólag a 6.6. pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

2 év

Feloldás után

A feloldott NULIBRY legfeljebb 4 órán át tárolható szobahőmérsékleten (15 °C-25 °C) vagy hűtve (2 °C-8 °C), beleértve az infúziós időt is. Feloldás után ne fagyassza le a NULIBRY-t! Ne rázza fel!

Alkalmazáskor a kémiai és fizikai stabilitást legfeljebb 4 órás időtartamra mutatták ki a 2 °C és 8 °C vagy 15 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten.

Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a felhasználás előtt a használatig eltelő tárolási időért és feltételekért, ami 2-8 °C-on általában nem haladhatja meg a 4 órát, kivéve azokat az eseteket, amikor a feloldást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Mélyhűtőben (-25 °C – -10 °C) tárolandó.

Az injekciós üveg a fénytől védve, a külső kartonban tartandó.

A gyógyszert hígítás után és az első felbontás előtt tárolja a 6.3 pontban leírtak szerint.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es I. típusú átlátszó üvegampulla alumínium rollnival és butilgumi dugóval.

Csomagonként 1 injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden injekciós üveg egyszeri használatra szolgál, és a fel nem használt termék mennyiségét megfelelő módon kell ártalmatlanítani. A betegnek steril, injekcióhoz való vizet, fecskendőket, tűhegyeket és alkoholos törlőkendőket kell biztosítani.

Feloldás

A NULIBRY-t használat előtt 5 ml steril, injekcióhoz való vízben kell feloldani. A feloldott NULIBRY-t nem szabad felrázni és melegíteni. Az előkészítés során aszeptikus technikát kell alkalmazni, és ezeket az utasításokat kell követni:

1. Meg kell határozni a beteg testtömege és az előírt adag alapján szükséges teljes feloldott dózis mennyiségét és az injekciós üvegek számát. Az adagok mennyisége a 2 kg-os koraszülött esetében 0,4 ml-től (0,40 mg/ttkg/nap) az 50 kg-os felnőttek esetében 23,7 ml-ig (0,90 mg/ttkg/nap) terjedhet. Lásd 4.2 pont. A feloldandó injekciós üvegek számát a beteg adagjának és 9,5 mg/injekciós üvegnek (egy injekciós üveg tartalma) a hányadosa határozza meg. Ha a kiszámított injekciós üvegek száma törtet tartalmaz, azt a következő egész számra kell felfelé kerekíteni.

2. A szükséges számú injekciós üveget ki kell venni a fagyasztóból, hogy elérjék a szobahőmérsékletet (minden egyes injekciós üveget 3–5 percig finoman a kezek között sodorgatva (tilos felrázni), vagy szobahőmérsékleten hagyva kb. 30 percig).

3. A NULIBRY-t tartalmazó injekciós üveget használat előtt 5 ml steril, injekcióhoz való vízzel kell felhígítani. Minden egyes injekciós üveget úgy kell feloldani, hogy 5 ml injekcióhoz való vizet kell lassan befecskendezni az egyes injekciós üvegek belsejébe. Az injekciós üveget óvatosan és folyamatosan forgatni kell, amíg a por teljesen fel nem oldódik. Az injekciós üveget nem szabad felrázni. Feloldás után a NULIBRY végső koncentrációja az oldatban 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Csak az ajánlott adagnak megfelelő mennyiséget szabad beadni.

4. Az elkészített NULIBRY egy tiszta, színtelentől a halványsárgáig változó színű oldat. A NULIBRY-t beadás előtt szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy nincsenek-e benne részecskék. A NULIBRY nem használható, ha részecskék vannak benne jelen, vagy ha az oldat elszíneződött.

5. A teljes feloldott adagot be kell adni.

Ha az elkészített NULIBRY hűtve volt, hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen (beadás előtt minden egyes injekciós üveget 3–5 percig finoman a kezek között sodorgatva (tilos felrázni), vagy szobahőmérsékleten hagyva kb. 30 percig).

Beadás

A NULIBRY-t az egészségügyi szakember adja be. Ha az egészségügyi szakember elfogadhatónak ítéli, a NULIBRY-t a beteg gondozója otthon is beadhatja (lásd 4.2 pont). Ha a NULIBRY-t a gondozó vagy maga a beteg adja be, olvassa el figyelmesen és tartsa be a NULIBRY előkészítésére, alkalmazására, tárolására és megsemmisítésére vonatkozó részletes utasítást.

A NULIBRY kizárólag intravénás alkalmazásra való. A NULIBRY-t di-(2-etilhexil)-ftalát (DEHP)-mentes csövön át, 0,2 mikronos szűrővel kell beadni. A NULIBRY nem keverhető más gyógyszerekkel (ne feledje, hogy a NULIBRY steril, injekcióhoz való vízzel van feloldva). A NULIBRY nem adható be infúzióban más gyógyszerkészítményekkel együtt.

A NULIBRY-t fecskendő pumpával adják be percenként 1,5 ml-es sebességgel.

A 2 ml-nél kisebb dózisok fecskendővel történő beadást tehet szükségessé lassú intravénás nyomással.

A NULIBRY beadását a feloldást követő 4 órán belül el kell végezni.

A gyógyszerkészítmény és a kiegészítő komponensek megsemmisítése

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését beleértve a feloldáshoz és beadáshoz használt anyagokat a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1684/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 15-09-2022

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján található http://www.ema.europa.eu.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2. pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv (Risk management plan - RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A NULIBRY egyes tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási anyag tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módját és a program egyéb szempontjait.

Az oktatási anyag célja, hogy minimalizálja a gyógyszerezési hibákat.

A MAH-nak biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a NULIBRY-t forgalmazzák, minden olyan beteg/gondozó, akinek várhatóan otthon kell beadnia a NULIBRY-t, megkapja az alábbi, egészségügyi szakembereken keresztül terjesztendő oktatási anyagot:

- Használati utasítás
- Infúziós napló

Használati utasítás:
- Fontos információk, amelyeket a betegnek/gondozónak tudnia kell a NULIBRY elkészítése és beadása előtt;
- A készítmény beadásának időtartamára vonatkozó utasítások;
- A feloldáshoz használt oldószer leírása;
- A feloldás után szükséges beadási idő;
- Lépésről lépésre történő utasítások (a lépések többségéhez ábrákkal, valamint betűtípussal és üres mezővel).

Infúziós napló:
- A kezelőorvos, a beteg és a gondozó közötti kommunikációs eszközként is kell működnie a biztonság és a további kockázatminimalizálási intézkedések nyomon követése érdekében.
- Ez a dokumentum a következőket tartalmazza
  - sürgősségi kapcsolattartási számok,
  - a kezelőorvos által előírt adag és kezelési mód,
  - az ápoló által végzett gyógyszeradagolásról készült feljegyzések, beleértve a dátumokat, az alkalmazott adagokat, a nemkívánatos eseményeket, a gyógyszerelési hibákat és az otthoni alkalmazással kapcsolatos komplikációkat.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	**Lejárat napja**
A Nulibry biztonságosságának és hatékonyságának megfelelő nyomon követése érdekében az A. típusú molibdén kofaktor-hiányban (MoCD) szenvedő betegek kezelésében a MAH évente köteles frissíteni a Nulibry biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozó új információkat.	Évente (éves újraértékeléssel együtt)
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A Nulibry hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében a MAH-nak el kell végeznie és be kell nyújtania a Nulibry-val kezelt, A. típusú molibdén kofaktor-hiányban (MoCD) szenvedő betegek megfigyeléses, prospektív vizsgálatának eredményeit.	Évente (éves újraértékeléssel együtt)

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NULIBRY 9,5 mg por oldatos injekcióhoz

foszdenopterin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

9,5 mg foszdenopterinnel egyenértékű foszdenopterin-hidrobromid-dihidrátot tartalmaz injekciós üvegenként. 5 ml steril injekcióhoz való vízzel történő feloldás után 1,9 mg foszdenopterinnel egyenértékű foszdenopterin-hidrobromid-dihidrátot tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: aszkorbinsav, mannit, szacharóz, sósav, hidroxid. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos injekcióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldás után intravénásan alkalmazandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Fagyasztóban -25 °C és -10 °C között tárolandó.

Az injekciós üveg a fénytől védve, a külső dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

TMC Pharma (EU) Ltd

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1684/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alóli felmentés kérelmezve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

9,5 mg NULIBRY por oldatos injekcióhoz

foszdenopterin
Feloldás után intravénásan alkalmazandó

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Feloldást követően intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

9,5 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

NULIBRY 9,5 mg por oldatos injekcióhoz

foszdenopterin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a mellékhatások jelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz!
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Ön vagy gyermeke mellékhatásokat észlel, tájékoztassa kezelőorvosát vagy az ápolót. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a NULIBRY 9,5 mg por oldatos injekcióhoz (a továbbiakban NULIBRY), és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NULIBRY alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a NULIBRY-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a NULIBRY-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a NULIBRY, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a NULIBRY?
A NULIBRY hatóanyaga a foszdenopterin.
A NULIBRY-t az A típusú molibdén-kofaktor-hiány (MoCD) genetikai betegségben szenvedő betegek kapják. Akkor adják a betegeknek, ha az orvosok azt gyanítják, hogy A típusú MoCD-jük lehet. Ha az A típusú MoCD-je genetikai vizsgálattal megerősítést nyer, akkor azt egész életében kapnia kell.

Mi az A típusú molibdén-kofaktor-hiány (MoCD)?
Az A típusú MoCD a szervezet működéséhez szükséges természetes kémiai folyamatok (anyagcsere) ritka veleszületett hibája. Ennek a genetikai betegségnek a jelei általában röviddel a születés után jelentkeznek és ezek közé tartozik a táplálási nehézség és a rohamok. Egyéb jelek: a környezettel szembeni csökkent tudatosság és reakciók hiánya; összerezzenés reakciója hirtelen bekövetkező eseményre, gyenge vagy megmerevedett izmok.

Az A típusú MoCD a MOCS1 nevű gén hibájának a következménye. Emiatt a szervezet leáll az úgynevezett ciklikus piranopterin-monofoszfát nevű nélkülözhetetlen anyag előállításával. Ha ez az anyag hiányzik, a szervezetben termelődő bizonyos vegyületek (szulfitok) nem bonthatók le. Ezek a vegyületek mérgező hatással vannak az agyra, és negatívan befolyásolhatják vagy késleltethetik a gyermek fejlődését.

A NULIBRY működése:
A NULIBRY biztosítja az a hiányzó anyagot, amely ahhoz szükséges, hogy az Ön vagy a gyermeke szervezete le tudja bontani a káros szulfit vegyületeket .

2. Tudnivalók a NULIBRY alkalmazása előtt

Ne alkalmazzák a NULIBRY-t
- ha Ön vagy gyermeke allergiás a foszdenopterinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A NULIBRY alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A NULIBRY-t használó betegek érzékennyé válhatnak a közvetlen napsugárzásra és az ultraibolya sugárzásra. A foszdenopterinnel történő kezelés alatt a betegek kerüljék a napfényt, és használjanak napfényvédőt, viseljenek védőruházatot és napszemüveget, ha napfényben tartózkodnak. Azonnal szóljon orvosának, ha Önön vagy gyermekén kiütések, bőrpír jelentnek meg, hólyagok észlelhetők a napnak kitett bőrfelületen vagy ha Ön vagy gyermeke égő érzést tapasztal.

A fényvédő krémek és a napvédő ruházat használata miatt kezelőorvosa szükség esetén további D-vitamint írhat fel.

Egyéb gyógyszerek és a NULIBRY
Nem valószínű, hogy a NULIBRY hatással van más gyógyszerekre, vagy más gyógyszereknek hatása lenne a NULIBRY-re. Azonban eltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát Ön vagy a gyermeke által jelenleg vagy nemrég szedett vagy szedni tervezett más gyógyszereiről.

A NULIBRY nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a NULIBRY-t?

Hogyan adják be a NULIBRY-t?
A NULIBRY injekciót katéteren keresztül juttatják a vénába.

Az anyagcsere veleszületett hibáinak kezelésében jártas orvos kezdi el és felügyeli a NULIBRY-kezelést.

A NULIBRY otthon is beadható. Mielőtt ezt első alkalommal megtenné, orvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember betanítja, hogyan kell előkészíteni a gyógyszert és beadni saját magának vagy gyermekének a NULIBRY egy adagját.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza! Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos benne, hogyan kell Önnek vagy gyermekének alkalmazni a NULIBRY-t.

Mennyit kell beadni?
Az adag gyermeke életkorától és testtömegétől függ. Az adagot naponta egyszer kell beadnia. Az Ön által beadandó adagot a kezelőorvos határozza meg.

Ha az előírtnál több NULIBRY–t alkalmazott
Ha úgy gondolja, hogy Önnek vagy gyermekének az előírtnál több NULIBRY-t adtak, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette beadni a NULIBRY egy adagját
Ha kimaradt egy adag NULIBRY, a lehető leghamarabb be kell adni a kihagyott adagot. Várjon legalább 6 órát a következő adag beadása előtt!

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal szóljon a kezelőorvosnak vagy az ápolónak, ha mellékhatás jelentkezik, vagy ha a betegtájékoztató felsorolásában nem szereplő mellékhatást észlel!

A következő mellékhatások nagyon gyakoriak, és az injekciós eszközzel (katéterrel) hozzák ezeket összefüggésbe, nem a gyógyszerrel. 10 emberből több mint 1-et érinthetnek:
- A katéterrel kapcsolatos problémák, például fájdalom, váladékozás, bőrpír vagy gyulladás

A katéterrel összefüggő szövődmények
Ön vagy gyermeke egy injekciós eszközt (katéter típusú eszköz) kap. Ennek segítségével juttatják a gyógyszert az Ön vagy gyermeke vérébe. Önnél vagy gyermekénél a katéterrel kapcsolatos komplikációk alakulhatnak ki. Kérjük, kövesse a kezelőorvos vagy a gondozást végző egészségügyi szakember utasításait az eszköz egy NULIBRY-adag beadását megelőző vagy azt követő ápolására vonatkozóan.

Mellékhatások jelentése
Ha mellékhatásokat észlel, tájékoztassa kezelőorvosát vagy az ápolót. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóságnak is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások jelentésével hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásáról.

5. Hogyan kell a NULIBRY-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

Az injekciós üveg címkéjén és dobozán feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg
Fagyasztóban, -25 °C és -10 °C között tárolandó.
Az injekciós üveg a fénytől védve, a külső dobozban tartandó.

A feloldott (kevert) NULIBRY tárolása
A feloldott NULIBRY legfeljebb 4 órán keresztül tartható szobahőmérsékleten (15 °C-25 °C-n) vagy hűtve (2 °C-8 °C-on), az infúzió beadás idejét is beleszámítva.

Ha a feloldott NULIBRY hűtve volt, hagyja, hogy a beadás előtt szobahőmérsékletűre melegedjen (minden egyes injekciós üveget finoman sodorgatva 3-5 percig a kezei között (tilos felrázni), vagy szobahőmérsékleten tartva mintegy 30 percig).
- Ne melegítse!
- Feloldás után ne fagyassza le a NULIBRY-t!
- Ne rázza fel!

Az elkészített oldat átlátszó és színtelen, vagy halványsárga színű. Ne használja fel a gyógyszert, ha az oldat elszíneződik vagy részecskék láthatók benne!

Semmilyen gyógyszert és hulladékanyagot, még a feloldáshoz és a beadáshoz használt anyagokat se, dobjon a szennyvízbe, vagy háztartási hulladékba! Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a NULIBRY?

- A hatóanyag 9,5 mg foszdenopterin. Mindegyik injekciós üveg 9,5 mg foszdenopterinnel egyenértékű foszdenopterin-hidrobromid-dihidrátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: aszkorbinsav (E300), mannit (E421), szacharóz, sósav (E507), nátrium-hidroxid (E524) (lásd 2. pont: „A NULIBRY nátriumot tartalmaz”)

Milyen a NULIBRY külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A NULIBRY fehértől a halványsárgáig változó színű por oldatos injekcióhoz (injekcióhoz való por).

Minden csomag egy darab injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
TMC Pharma (EU) Ltd
G24A Arc Labs Research and Innovation Centre,
SETU West Campus, Carriganore,
Waterford, X91 P20H,
Írország

Gyártó
Sciensus International B.V.
Bijsterhuizen 3142
6604 LV Wijchen,
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan –a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.
Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján http://www.ema.europa.eu található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség honlapján.

A lenti tájékoztató a NULIBRY előkészítését és beadását szolgálja:

Használati utasítás a NULIBRY előkészítéséhez és beadásához

Olvassa el a használati utasítást mielőtt először feloldja (összekeveri) és bead egy adag NULIBRY-t, első alkalommal és minden alkalommal, amikor újra alkalmazza a NULIBRY-t. Ez az információ nem helyettesíti a gyermeke egészségi állapotáról és kezeléséről való beszélgetést a kezelőorvossal. Ha bizonytalan, mindig beszéljen a kezelőorvossal.

A kezelőorvos megmutatja a gyermekének beadandó előírt NULIBRY dózis elkészítésének módját, mielőtt ezt először megtenné.

A NULIBRY-t gyermeke vénájába (intravénásan) adják be, az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elhelyezett katéter típusú eszköz segítségével. Mindig kövesse az orvos és az ápoló utasításait!

Fontos tudnivalók a NULIBRY előkészítése és beadása előtt:

- Gyermekének NULIBRY-dózisa függ az ő életkorától és testtömegétől. A kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megállapítja majd azt a mennyiséget, amit gyermekének beadandó NULIBRY-adagok esetében használnia kell. Az adagokhoz szükséges NULIBRY mennyisége és az adagok előkészítéséhez szükséges injekciós üvegek száma bármelyik orvosi viziten megváltozhat. A dózist a beadni szükséges oldat mennyiségét milliliterben (ml) kell mérni.
- Ha Ön vagy gyermeke gondozója otthon adja be a NULIBRY-t , akkor kezelőorvosa vagy az gondozását végző egészségügyi szakember javasolhatja infúziós napló vezetését a kezelésről legalább a következő tartalommal:
  - A NULIBRY-adagok beadásának dátuma
  - Az elkészítéséhez használt injekciós üvegek száma
  - A felhasznált NULIBRY injekciós üvegek gyártási száma
  - A beadott NULIBRY teljes mennyisége (mennyisége ml-ben megadva)
  - Az adagbeadás elkezdésének és befejezésének az időpontja
  - Egy hely a nemkívánatos események, gyógyszerelési hibák és az alkalmazással kapcsolatos szövődmények rögzítésére.

  Ügyelni kell arra, hogy ezeket az információk mindig naprakészek legyenek, ha az adag módosul. Az infúziós naplót minden utánkövető vizitre hozza el az orvosnak. Kérje meg a kezelőorvost vagy a gyógyszerészt, hogy írja fel az infúziós napló lapjára a következő adatokat:
  - Gyermeke NULIBRY-adagja milliliterben (ml)
  - Az egyes adagok elkészítéséhez felhasznált injekciós üvegek száma

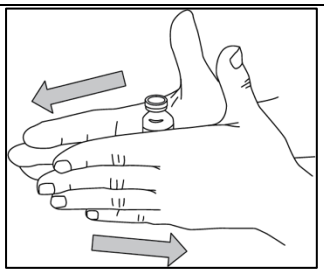
- A NULIBRY, mint por van az injekciós üvegben. Használat előtt mindegyik NULIBRY injekciós üvegben levő port 5 ml steril, injekcióhoz való vízzel kell feloldani és oldatot kell készíteni.
  Kizárólag injekcióhoz való steril vízzel készítse el az oldatot

A NULIBRY injekciót az oldat elkészítését követő 4 órán belül be kell adni. A NULIBRY elkészített oldatát szobahőmérsékleten vagy hűtve lehet tartani, legfeljebb 4 órán keresztül, amibe beleszámít az adag beadásához szükséges idő. Ha nem adja be a NULIBRY elkészített adagját 4 órán belül, akkor az elkészített oldatot mind meg kell semmisíteni. Lásd: Betegtájékoztató **5.** pont**: „Hogyan kell a NULIBRY-t tárolni?”**

Felkészülés a NULIBRY beadására

1. lépés: Gyűjtse össze a kellékeket! • A munkához használjon tiszta, lapos felületet. • Vegyen ki a fagyasztóból a megfelelő számú NULIBRY injekciós üveget, amennyire a gyermek számára előírt adag elkészítéséhez szükség van. Előfordulhat, hogy egynél többinjekciós üvegre van szükség az egy adag teljes mennyiségének elkészítéséhez. Hagyja, hogy a NULIBRY	

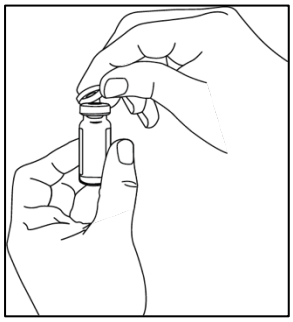
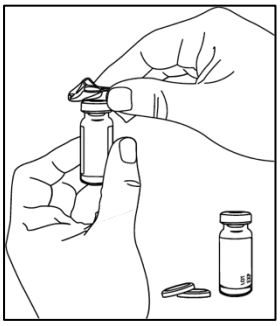
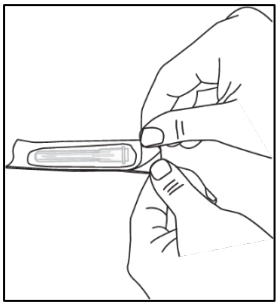
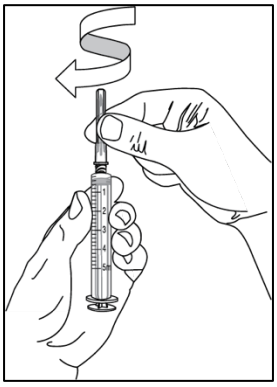
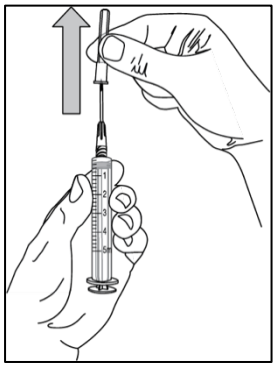
injekciós üvegek elérjék a szobahőmérsékletet. Ezt úgy lehet elérni, hogy az injekciós üvegeket óvatosan sodorgatja a kezei között 3-5 percen át, ahogy az ábrán látható, vagy kb. 30 percig szobahőmérsékleten hagyja azokat.



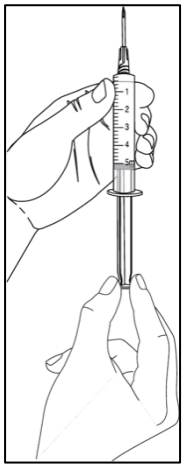
- Gyűjtse össze a NULIBRY-adag elkészítésének és beadásának a kellékeit:
  - 1 db injekciós üveg steril injekcióhoz való víz minden egyes NULIBRY adaghoz szükséges injekciós üveg(ek)hez.
    - Ellenőrizze a NULIBRY injekciós üveg lejárati dátumát. Ne használjon fel lejárt dátummal megjelölt injekciós üveget!
    - Ne használja fel az injekciós üveget, ha a rajta lévő lepattintható zár sérült vagy hiányzik.
  - 1 db steril, 5 ml-es fecskendő mindegyik NULIBRY-t tartalmazó injekciós üveghez, a steril, injekcióhoz való víz és a NULIBRY-adag keverékének elkészítéséhez.
  - Egy második steril fecskendő, elég nagy ahhoz, hogy az egy adaghoz szükséges NULIBRY teljes mennyisége elférjen benne. A kezelőorvos, a gondozását végző egészségügyi szakember vagy a gyógyszerész megmondja, hogy milyen méretű és típusú fecskendőt kell használni.
  - Steril tűk (ajánlott 18-as méretű)
  - Alkoholos törlőkendők
  - Kesztyű, ha az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember arra utasítja, hogy a NULIBRY előkészítése és beadása alatt viseljen kesztyűt
  - 1 készlet az intravénás adagoláshoz, amelyhez speciális, [di-(2-etilhexil)-ftalát (DEHP)-mentes cső szükségess 0,2 mikronos szűrővel
  - 1 infúziós pumpa a NULIBRY orvosi utasítás szerinti adagjának beadásához
  - Egyéb anyagok, amiket az orvos ajánl, és amikkel megfelelő módon tudja kezelni intravénás katéter típusú eszköz a NULIBRY-adag beadása előtt és után
  - Bármely egyéb anyag, amelyet a gyógyszerész ad át a felhasználásra nem került gyógyszerek megsemmisítéséhez. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

2. lépés: Mosson kezet!

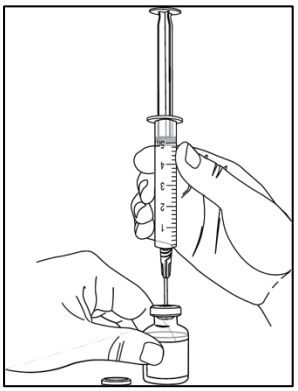
- Mosson kezet szappanos vízzel. Tiszta törölközővel szárítsa meg a kezét, vagy hagyja a levegőn megszáradni.
- Ha kesztyű viselésére kap utasítást a NULIBRY előkészítéséhez és beadásához, vegye fel most!

3. lépés: Készítse elő az injekciós üvegeket! • Távolítsa el a lepattintható kupakot minden injekciós üvegről, ami az injekcióhoz való steril vizet tartalmazza.	
• Alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg mindegyik injekciós üveg gumidugóját, és hagyja levegőn megszáradni. Ne fújja a dugót a gyorsabban száradás kedvéért! **Megjegyzés**: Ha megérinti az injekciós üveg dugóját, tisztítsa meg újra alkoholos törlővel!	
4. lépés: Készítse elő a fecskendőt az injekcióhoz való steril víz felszívásához • Nyissa ki a tűt tartalmazó csomagot. Ekkor **még ne** távolítsa el a tűvédőt.	
• Bontsa ki az 5 ml-es fecskendőt tartalmazó csomagot. A nyíl irányába elcsavarva tegye rá a tűt a fecskendő hegyére, az ábrán látható módon. Az ábrán láthatótól eltérően is kinézhet a felhasználásra kerülő tű és fecskendő.	
5. lépés: Töltse meg a fecskendőt steril, injekcióhoz való vízzel • Távolítsa el a tűvédőt úgy, hogy egyenes irányban lehúzza. **Ne** érintse meg a tűt és ne hagyja, hogy hozzáérjen valamihez.	

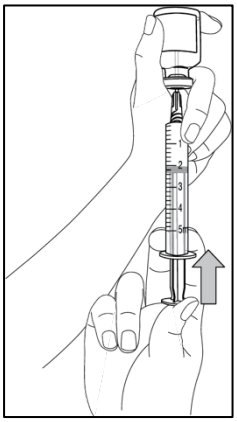
- Egyik kezével fogja meg a fecskendő testét. Másik kezével húzza hátra a fecskendő dugattyúját, amíg annak teteje el nem éri a fecskendőn lévő 5 ml-es vonalat.



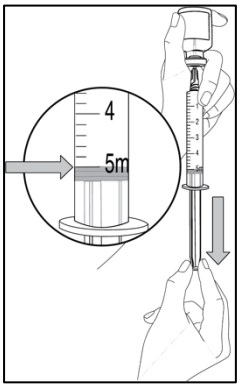
- A munkafelületen tartsa meg az injekciós üveget a steril, injekcióhoz való vízzel, és szúrja a tűt az injekciós üveg dugójának a közepébe.

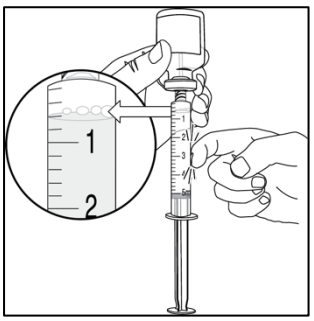
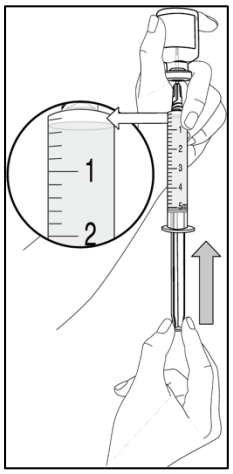
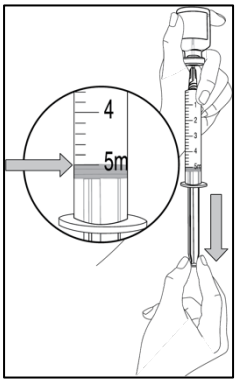
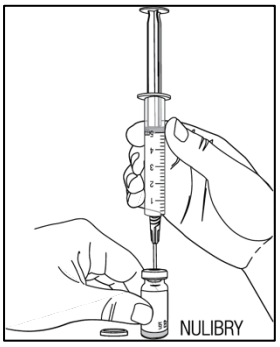


- Lassan fordítsa fejjel lefelé az injekciós üveget. A tű hegye ne legyen benne a vízben. Ezután nyomja felfelé a dugattyút, hogy az összes levegő a fecskendőből az injekciós üvegbe távozzon.



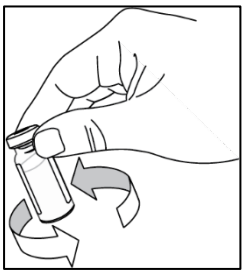
- Majd úgy mozdítsa el a tűt, hogy a hegye a vízben legyen. Lassan húzza vissza a fecskendő dugattyúját, hogy 5 ml steril, injekcióhoz való víz megtöltse a fecskendőt.



• Ujjaival ütögesse a fecskendőt, amíg a légbuborékok a fecskendő tetejéig nem emelkednek, majd óvatosan nyomja felfelé a dugattyút, hogy a levegő kiszoruljon a fecskendőből.	
	
• A légbuborékok távozása ása után ellenőrizze, hogy a fecskendőben 5 ml oldat van-e, majd húzza ki a tűt az injekciós üvegből. Addig folytassa a folyadék felszívását, amíg eléri az 5 ml-t. Ne használjon kevesebb folyadékot.	
6. lépés: A NULIBRY feloldása • Vegye le a lepattintható műanyag kupakot a NULIBRY üvegéről. • Törölje le a NULIBRY üveg gumidugóját egy új alkoholos törlővel. • Tartsa a NULIBRY üvegét mozdulatlanul a munkafelületen. Fogja a steril, injekcióhoz való vízzel töltött fecskendőt, és a tűt lassan szúrja bele az injekciós üveg dugójának közepébe.	
• Lassan nyomja le teljesen a dugattyút, amivel belenyomja a steril, injekcióhoz való vizet az üvegbe. Ezután óvatosan vegye ki a tűt az injekciós üvegből. A használt tűt és fecskendőt azonnal helyezze el a gyógyszerész utasításainak	

megfelelően, nehogy valaki megsérüljön. **Ne** próbálja visszahelyezni a védőkupakot a tűre! Lásd 5. rész: „**Hogyan kell a NULIBRY-t tárolni**?”

- Az injekciós üveget óvatosan és folyamatosan forgatni kell, amíg a por teljesen fel nem oldódik. **Ne** rázza az üveget!



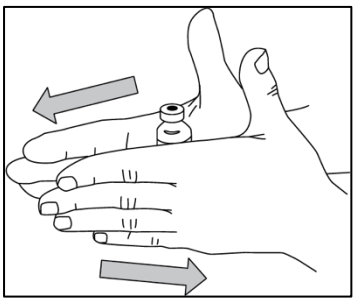
- **Ismételje meg a 4-6. lépést, ha egynél több injekciós üveg NULIBRY szükséges gyermeke előírt adagjának az elkészítéséhez.**
- **Minden NULIBRY injekciós üveghez használjon új 5 ml-es fecskendőt és új tűt!**

Megjegyzés: Az elkészített NULIBRY egy tiszta, színtelentől a halványsárgáig változó színű oldat.

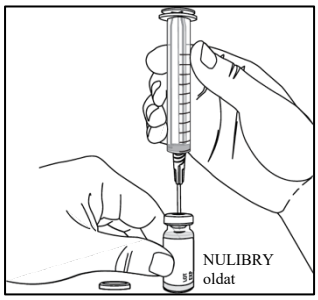
- **Ne** használja az oldatot, ha elszíneződik, zavaros, illetve részecskéket tartalmaz. Ha az oldat elszíneződik, zavaros, vagy részecskék vannak benne:
  - **Ne** dobja ki az injekciós üveget, mert a gyógyszerész kérheti, hogy vigye vissza neki.
  - Szóljon gyógyszerésznek, és kérjen másik injekciós üveget.

7. lépés: Készítsen el egy fecskendőt az előírt NULIBRY-dózissal

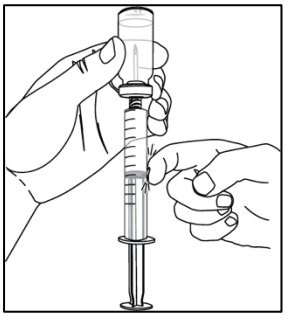
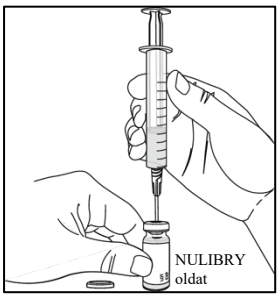
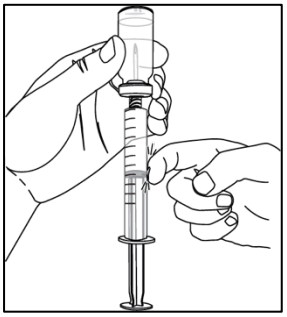
- Ha az elkészült NULIBRY oldatot a hűtőszekrényben tartja, vegye elő az elkészített oldatot tartalmazó injekciós üvegeket a hűtőszekrényből, és hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjenek. Ezt úgy lehet elérni, hogy az injekciós üvegeket óvatosan sodorgatja a kezei között 3-5 percen át (tilos felrázni), ahogy az ábrán látható, vagy kb. 30 percig szobahőmérsékleten hagyja azokat.



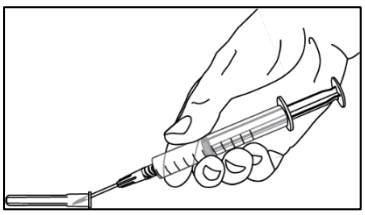
- Nyissa ki az 1 db új steril tűt tartalmazó csomagot. Ekkor **még ne** távolítsa el a tűvédőt.
- Nyissa ki azt a csomagolást, amelyik tartalmaz egy steril, egyszer használatos fecskendőt, ami elég nagy ahhoz, hogy beleférjen az egy adaghoz szükséges NULIBRY térfogata. Elcsavaró mozdulattal helyezze a tűt a fecskendő hegyéhez. Ekkor **még ne** távolítsa el a tűvédőt.
- Törölje meg alkoholos törlővel mindegyik elkészített NULIBRY-t tartalmazó injekciós üveg kupakját.
- Távolítsa el a tűvédőt úgy, hogy egyenes irányban lehúzza. **Ne** érintse meg a tűt és ne hagyja, hogy hozzáérjen valamihez.
- Egyik kezével fogja meg a fecskendőt. Vezesse be a tűt a NULIBRY injekciós üveg dugójának közepébe, majd lassan fordítsa fel az injekciós üveget.

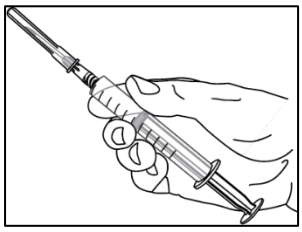


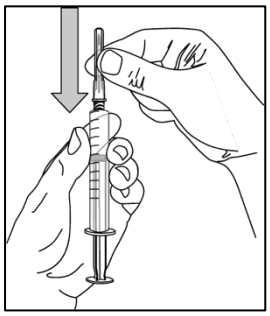
- Majd úgy mozdítsa el a tűt, hogy a hegye a NULIBRY-oldatban legyen. Lassan húzza vissza a fecskendő dugattyúját, hogy a fecskendőt a NULIBRY-oldat ml-ben megadott mennyiségével megtöltse a gyermeknek előírt adaggal.

• Távolítsa el a légbuborékokat a fecskendőből. Kopogtassa a fecskendőhengert amíg a buborékok az üveg tetejéig nem emelkedjenek. Nyomja felfelé a dugattyút, hogy a légbuborékok visszajussanak az injekciós üvegbe. Ellenőrizze, hogy megfelelő mennyiségű NULIBRY-oldat került-e a fecskendőbe. Szükség esetén kissé húzza lefelé a dugattyút, amíg az előírt mennyiségű NULIBRY-oldat a fecskendőbe nem kerül.	
Kövesse a lenti lépéseket, ha több mint 1 injekciósüveg NULIBRY szükséges az 1 napi adaghoz az oldat teljes mennyiségének az elkészítéséhez. • Vegye ki a tűt és a fecskendőt a NULIBRY első injekciós üvegéből. Egyik kezével fogja meg a fecskendőt. Vezesse be a tűt a NULIBRY injekciós üveg dugójának a közepébe, majd lassan fordítsa át az injekciós üveget. • Majd úgy mozdítsa el a tűt, hogy a hegye a NULIBRY-oldatban legyen. Lassan húzza vissza a fecskendő dugattyúját, hogy a fecskendőt a NULIBRY-oldat ml-ben megadott mennyiségével megtöltse a gyermeknek előírt adaggal. • Távolítsa el a légbuborékokat a fecskendőből. Kopogtassa a fecskendőhengert amíg a buborékok az üveg tetejéig nem emelkedjenek. Nyomja felfelé a dugattyút, hogy a légbuborékok visszajussanak az injekciós üvegbe. Ellenőrizze, hogy az előírt mennyiségű NULIBRY-oldat lett-e a felszívva a fecskendőbe. Szükség esetén kissé húzza vissza a dugattyút, amíg az előírt mennyiségű NULIBRY-oldat a fecskendőbe nem kerül. • Ismételje meg ezt a lépést, ha további NULIBRY injekciós üvegekre van szükség gyermek adagjának előállításához. • Amikor a tűt kiveszi a NULIBRY utolsó injekciós üvegéből, a NULIBRY összes elkészített adagja 1 fecskendőben van.	 

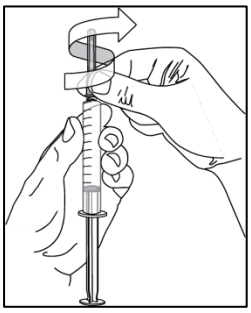
- Helyezze vissza a tűvédőt, mielőtt a tűt kiveszi a fecskendőből; ehhez tegye a tűvédőt egy sima felületre, és csúsztassa be a tűt a védőbe az ábrán látható módon. Egyik kezével fogja meg a fecskendőt, és használja a tűt a védőelem felszedéséhez. Amint a védőelem a tűre kerül, másik kezével rögzítse azt a tű alapjánál (kónuszán).







- A nyíl irányába elcsavarva távolítsa el a tűt a fecskendő hegyéről, az ábrán látható módon.
  A tű eltávolítása után **ne** érintse meg a fecskendő hegyét.



- A tűt előírásszerűen kell ártalmatlanítani. Lásd 5. rész **“Hogyan kell NULIBRY-t tárolni?”**

- Használat után a használt NULIBRY injekciós üveg(ek)et még akkor is ártalmatlanítani kell a gyógyszerész utasításai szerint, ha gyógyszer marad az injekciós üvegben. Ezeket ne tegye bele a háztartási hulladékba!
- A NULIBRY-dózis most már készen áll arra, hogy beadják a gyermeknek.

8. lépés: NULIBRY-adag beadása

- A NULIBRY-t gyermeke vénájába (intravénásan) adják be, az orvos vagy a gondozását vézgő egészségügyi szakember által elhelyezett katéter típusú eszköz segítségével.
- Ha a NULIBRY-t infúziós pumpával adják be, a NULIBRY-infúziót percenként 1,5 ml sebességgel kell beadni.

• Ha gyermeke előírt NULIBRY-adagjának mennyisége (térfogata) kevesebb, mint 2 ml, a kezelőorvos azt is kérheti, hogy lassan, fecskendővel adja be a NULIBRY-t. Az orvos utasításait követve adja be gyermekének a NULIBRY-dózist lassú beadással. • **A NULIBRY-adag beadása előtt és után tartsa be az orvos utasításait gyermeke intravénás hozzáférést biztosító, katéter típusú eszközének megfelelő gondozására vonatkozóan.**	
9. lépés: Jegyezze fel az injekciót! Az egyes NULIBRY-adag beadása után jegyezze fel az adagra vonatkozó információkat egy infúziós naplóba. Lásd az erről szóló használati utasítást - „**Fontos tudnivalók a NULIBRY előkészítése és beadása előtt**”	
10. lépés: Ártalmatlanítás Az injekció beadása után biztonságos módon, a gyógyszerész utasításai szerint ártalmatlanítsa az összes fel nem használt NULIBRY-oldatot, az injekciós készletet tartalmazó fecskendőt, az injekciós üveget és a többi hulladékot. Ezeket ne tegye bele a háztartási hulladékba! Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.	