

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NULIBRY 9,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 12,5 mg fosdenopterīna hidrobromīda dihidrāta, kas atbilst 9,5 mg fosdenopterīna (fosdenopterin).

Pēc sagatavošanas ar 5 ml sterila ūdens injekcijām katrs ml šķīduma satur 1,9 mg fosdenopterīna (1,9 mg/ml).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekcijām).

Balts līdz gaiši dzeltens pulveris.

Sagatavotā šķīduma pH līmenis ir robežās no 5 līdz 7, viskozitāte ir 1,0 cSt, un osmolaritāte ir diapazonā no 260 līdz 320 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NULIBRY ir indicēts A tipa molibdēna kofaktora deficīta (*Molybdenum cofactor deficiency* — MoCD) ārstēšanai pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

NULIBRY ir jāievada tikai tad, ja pacientam ir apstiprināta ģenētiskā diagnoze vai iespējama A tipa MoCD diagnoze.

Pacientiem ar iespējamu A tipa MoCD diagnozi ir jāveic ģenētiskais tests, lai apstiprinātu A tipa MoCD diagnozi. NULIBRY lietošana ir jāpārtrauc, ja ģenētiskā testēšana neapstiprina A tipa MoCD diagnozi.

Ārstēšana ar NULIBRY jāuzsāk un jāuzrauga slimnīcā veselības aprūpes speciālistam, kuram ir pieredze iedzimtu metabolisma kļūdu ārstēšanā. NULIBRY ir hroniska substrāta aizstājterapija, kura paredzēta lietošanai ilgtermiņā.

Devas

Pediatriskā populācija — jaunāka par 1 gadu (pēc gestācijas vecuma)

Pacientiem vecumā līdz vienam gadam ieteicamā NULIBRY deva tiek titrēta, pamatojoties uz gestācijas vecumu.

Pacientiem, kuri jaunāki par 1 gadu un ir priekšlaicīgi dzimuši jaundzimušie (gestācijas vecums < 37 nedēļas), ieteicamā NULIBRY sākumdeva ir 0,40 mg/kg/dienā, ko ievada intravenozi vienu reizi dienā. Deva ir jātitrē līdz mērķa devai 0,90 mg/kg/dienā 3 mēnešu laikā, kā parādīts 1. tabulā.

Pacientiem, kuri jaunāki par 1 gadu un nav priekšlaicīgi dzimuši jaundzimušie (gestācijas vecums ≥ 37 nedēļas), ieteicamā NULIBRY sākumdeva ir 0,55 mg/kg/dienā, ko ievada intravenozi vienu reizi dienā. Deva ir jātitrē līdz mērķa devai 0,90 mg/kg/dienā 3 mēnešu laikā, kā parādīts 1. tabulā.

1. tabula. NULIBRY sākuma deva un titrēšanas grafiks pacientiem, kuri jaunāki par vienu gadu pēc gestācijas vecuma

Titrešanas grafiks	Priekšlaicīgi dzimis jaundzimušais (gestācijas vecums mazāks par 37 nedēļām)	Jaundzimušais, kas nav priekšlaicīgi dzimis (gestācijas vecums 37 nedēļas un vairāk)
Sākumdeva	0,40 mg/kg vienu reizi dienā	0,55 mg/kg vienu reizi dienā
Deva 1. mēnesī	0,70 mg/kg vienu reizi dienā	0,75 mg/kg vienu reizi dienā
Deva 3. mēnesī	0,90 mg/kg vienu reizi dienā	0,90 mg/kg vienu reizi dienā

Pediatriskā populācija no 1 līdz 18 gadu vecumam un pieaugušie

Ieteicamā NULIBRY deva ir 0,90 mg/kg (pamatojoties uz faktisko ķermeņa masu), ko ievada intravenozi ievadīšanai vienu reizi dienā.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, aizmirstā deva jāievada, cik drīz vien iespējams. Nākamā plānotā deva jāievada ne agrāk kā 6 stundas pēc aizmirstās devas ievadīšanas.

Lietošanas veids

NULIBRY paredzēta tikai intravenozai lietošanai.

NULIBRY ir paredzēts ievadīšanai ar infūzijas ātrumu 1,5 ml/min pēc izšķīdināšanas ar 5 ml sterila ūdens injekcijām. Devas tilpumam, kas ir mazāks par 2 ml, var būt nepieciešama ievadīšana ar šļirci, veicot lēnu intravenozu ievadīšanu ar spiedienu.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ja veselības aprūpes speciālists to uzskata par piemērotu, pacienta aprūpētājs NULIBRY var ievadīt mājās. Ja NULIBRY ievada aprūpētājs/pacients, aprūpētājam/pacientam ir rūpīgi jāizlasa un jāievēro detalizēti “Norādījumi par lietošanu” par NULIBRY sagatavošanu, ievadīšanu, uzglabāšanu un iznīcināšanu, kas pievienoti kastītē.

Veselības aprūpes speciālistam ir jāapbrēķina un jānorāda aprūpētājam/pacientam NULIBRY tilpums mililitros (ml) un katrai devai nepieciešamais flakonu skaits, skatīt 6.6. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iespējama fotosensitivitāte

Fotosensitivitāte ir potenciāls risks, pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* pētījumiem ar dzīvniekiem, skatīt 5.3. apakšpunktu.

Ar fosdenopterīnu ārstēti pacienti vai viņu aprūpētāji jābrīdina, ka pacientiem jāizvairās no tiešas saules gaismas un mākslīga UV starojuma iedarbības (t. i., UVA vai UVB fototerapija) vai līdz minimumam jāsamazina tā un jāveic piesardzības pasākumi (piemēram, jālieto plaša spektra aizsarglīdzeklis ar augstu saules aizsardzības faktoru un jāvalkā apģērbs, cepure un saulesbrilles, kas pasargā no saules iedarbības). Aprūpētājiem/pacienti jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja pacientam rodas izsitumi vai viņi pamana fotosensitivitātes reakciju simptomus (apsārtumu, dedzinošu sajūtu ādā, tūlznas). Ārstiem jāapsver papildus D vitamīna lietošana saules aizsarglīdzekļu un no saules aizsargājoša apģērba lietošanas dēļ un attiecīgi jāinformē par to aprūpētājs/pacienti.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar fosdenopterīnu nav veikti.

Uz metabolismu balstītas un uz transportētājiem balstītas zāļu mijiedarbības iespējamība ar fosdenopterīnu ir minimāla, un citu zāļu vienlaicīga lietošana, visticamāk, neietekmēs fosdenopterīna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par fosdenopterīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

NULIBRY grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fosdenopterīns/metabolīti izdalās mātes pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt NULIBRY terapiju ir jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar fosdenopterīnu nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

NULIBRY neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītās zāļu blakusparādības tika novērtētas 11 pacientiem ar A tipa MoCD. Visbiežākā (>20 %) nevēlamā blakusparādība, kas novērota klīniskajos pētījumos, bija ar ierīci saistītas komplikācijas, kas ir attiecinātas uz katetru, nevis fosdenopterīnu. Nevienam pacientam nebija jāpārtrauc ārstēšana nevēlamu notikumu dēļ.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Novērotās nevēlamās zāļu blakusparādības (NB) ir uzskaitītas zemāk pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula uzskaitītas visbiežāk sastopamās NB, kas radās pacientiem, kuri ārstēti ar NULIBRY.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēc SOC/PT (*system organ class/preferred term*) un biežuma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$ %)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ar ierīci saistītās komplikācijas

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar katetru saistītās komplikācijas

Astoņiem no desmit pacientiem, kuri tika ārstēti ar NULIBRY, bija vismaz viens ar ierīci saistīts nevēlams notikums. Notikumi, par kuriem ziņots vairāk nekā vienam pacientam, ietvēra ar ierīci saistītās komplikācijas (7 pacienti), ierīces dislokāciju un katetra vietas infekciju (katram 3 pacientiem) un katetra vietas ekstravazāciju, sāpes katetra vietā, centrālās vēnas kateterizāciju, izdalījumus no katetra vietas, noplūdi no ierīces, ierīces oklūziju, bakterēmiju, sepsi un asinsvadu ierīces infekciju (katra 2 pacientiem).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Maksimālā panesamā NULIBRY deva nav noteikta, un fosdenopterīnam nav zināms antidots. Gadījumā, ja pacients saņem NULIBRY devu, kas ir lielāka par paredzēto devu, ieteicams regulāri kontrolēt vitālos rādītājus un klīnisko stāvokli vismaz 8 stundas pēc devas ievadīšanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, dažādi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi: ATĶ kods: A16AX19.

Darbības mehānisms

Pacientiem ar A tipa MoCD ir mutācijas Molibdēna kofaktora sintēzes 1 (*Molybdenum Cofactor Synthesis* — MOCS1) gēnā, kas izraisa nepietiekamu no MOCS1A/B atkarīgo starpposma substrāta cPMP sintēzi. Substrāta aizstājterapija ar NULIBRY nodrošina eksogēnu cPMP avotu, kas tiek pārveidots par molibdopterīnu. Pēc tam molibdopterīns tiek pārveidots par molibdēna kofaktoru, kas nepieciešams, lai aktivizētu no molibdēna atkarīgos enzīmus, tostarp sulfīta oksidāzi (SOX), enzīmu, kas samazina neirotoksisko sulfītu līmeni.

Klīniskā efektivitāte un drošums

NULIBRY un rcPMP efektivitāte tika novērtēta kombinētā analīzē par 15 pacientiem ar ģenētiski apstiprinātu A tipa MoCD, kuri saņēma substrāta aizstājterapiju ar NULIBRY un/vai rcPMP, kam ir tāda pati aktīvā molekulas daļa kā fosdenopterīnam un kas tiek uzskatīts par terapeitiski līdzvērtīgu NULIBRY.

No 15 ārstētajiem pacientiem, kuri iekļauti kombinētajā analīzē, 47 % bija vīriešu dzimuma, 73 % bija baltādainie un 27 % bija aziāti. Vidējais gestācijas vecums bija 39 nedēļas (diapazons no 35 līdz 41 nedēļai). Vecuma mediāna ģenētiskās diagnozes noteikšanas laikā 15 pacientiem bija 4 dienas, un tajā bija iekļauti 6 pacienti ar prenatalu diagnozi.

Kopējā dzīvildze ir norādīta 3. tabulā.

3. tabula. Kopējā dzīvildze pacientiem ar A tipa MoCD, kuri ārstēti ar NULIBRY vai rcPMP

	NULIBRY (vai rcPMP) (n=15)
Nāves gadījumu skaits (%)	2 (13,3 %)
Kaplāna Meijera dzīvildzes varbūtība	
1 gads	93 %
3 gadi	86 %
Vidējais dzīvildzes laiks (mēneši) (mediāna; min., maks.)	73,2 (64,4; 0, 162)

Saīsinājumi: TI=ticamības intervāls; rcPMP = rekombinants no *Escherichia coli* atvasināts cPMP.

Kopējās dzīvildzes analīzes rezultātus salīdzināja ar neārstētu kontroles grupu ar dabisku slimības gaitu. Kopējā dzīvildze ievērojami palielinājās pacientiem, kuri saņēma NULIBRY, salīdzinot ar neārstētu kontroles grupu ar dabisku slimības gaitu.

Salīdzinot ar neārstētu grupu ar dabisku slimības gaitu, pacienti, kuri saņēma NULIBRY, biežāk atradās ambulatoros apstākļos, saņēma barību perorāli, pieņēma svarā, progresēja attīstībā un sasniedza galvas apkārtmēru, kas ir tuvāks viņu vecumam atbilstošajiem vienaudžiem. Neiroloģiskie bojājumi, kas radušies pirms terapijas, tostarp dzemdē, nav atgriezeniski.

MoCD urīna biomarķieri

Ārstēšana ar NULIBRY samazināja S-sulfocisteīna (SSC) koncentrāciju urīnā pacientiem ar A tipa MoCD, un samazinājums tika saglabāts ilgstošas ārstēšanas laikā 48 mēnešus. Sākotnējais SSC līmenis urīnā, kas koriģēts atbilstoši kreatinīna vērtībai, tika raksturots diviem pacientiem, un vidējā vērtība bija 92,0 μmol/mmol. Pēc ārstēšanas ar NULIBRY (n=15) vidējais ± SD SSC līmenis urīnā, kas koriģēts atbilstoši kreatinīna vērtībai, laikā no 3. mēneša līdz pēdējai vizītei bija robežās no 12,9 (±7,3) līdz 8,6 (±5,8) μmol/mmol.

Pusaudži un pieaugušo populācija

Dati par lietošanu pusaudžiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem un pieaugušajiem ir ierobežoti.

Izņēmuma kārtā

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fosdenopterīna farmakokinētika veseliem pieaugušiem cilvēkiem pēc vienreizējas intravenozas fosdenopterīna ievadīšanas ir apkopota 4. tabulā. Fosdenopterīna laukums zem plazmas koncentrācijas un laika līknes (AUC) un maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) palielinājās aptuveni proporcionāli, palielinoties devām.

4. tabula. Vidējie (SD) farmakokinētiskie parametri pēc vienas fosdenopterīna intravenozas devas ievadīšanas veseliem cilvēkiem

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

¹ 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg un 0,68 mg/kg devas attiecīgi ir 0,08, 0,27 un 0,76 reizes pārsniedz ieteikto maksimālo devu.

Izkliede

Fosdenopterīna izklijes tilpums (V_d) bija aptuveni 300 ml/kg. Fosdenopterīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām svārstījās no 6 līdz 12 %.

Biotransformācija

Fosdenopterīns pārsvarā tiek metabolizēts neenzimātiskos sadalīšanās procesos par neaktīvu endogēnā cPMP oksidācijas produktu.

Zāļu mijiedarbības iespējamības izpēte

Zāļu mijiedarbības iespēja, pamatojoties uz citohroma P450 (CYP) un/vai transportētāju mijiedarbību, tika pētīta vairākos *in vitro* pētījumos.

Pārbaudot *in vitro* cilvēka aknu mikrosomās, fosdenopterīns neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4/5 izoenzīmus. Tieša no laika vai metabolisma atkarīga šo izoenzīmu inhibīcija bija neliela vai vispār nebija, un puse no maksimālās inhibējošās koncentrācijas (IC_{50}) tika ziņots kā $> 500 \mu M$. Fosdenopterīns neuzrādīja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 indukciju. Kultivētu cilvēka hepatocītu apstrāde ar līdz $100 \mu M$ fosdenopterīnu izraisīja nelielu CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 mRNS un enzīmu aktivitātes līmeņa paaugstināšanos.

Fosdenopterīns neinhibē izplūdes vai uzņemšanas transportētājus.

Tika ziņots, ka P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ($20 \mu M$), OAT3, MATE1 un MATE2-K ($20 \mu M$) inhibīcija ir $< 10 \%$ pie $200 \mu M$, savukārt cPMP uzrādīja nelielu MATE2-K (25%) un OAT1 (33%) inhibīciju pie $200 \mu M$. Fosdenopterīns nav P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 vai MATE2-K substrāts, un, iespējams, tas ir vājš MATE1 substrāts.

Eliminācija

Fosdenopterīna vidējais kopējais ķermeņa klīrenss (CL) bija robežās no 167 līdz 195 ml/h/kg . Fosdenopterīna vidējais eliminācijas pusperiods bija no 1,2 līdz 1,7 stundām.

Fosdenopterīna nieru klīrenss veido aptuveni 40% no kopējā ķermeņa klīrensa.

Īpašas populācijas

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu fosdenopterīna farmakokinētiku īpašās pacientu grupās, kas noteiktas pēc rases, vecuma vai nieru vai aknu darbības traucējumiem. Nieru un aknu darbības traucējumu ietekme uz fosdenopterīna farmakokinētiku nav zināma.

Pediatriskā populācija

Fosdenopterīna farmakokinētiskās īpašības pediatriskiem A tipa MoCD pacientiem ir līdzīgas kā veseliem pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti juvenīliem dzīvniekiem un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkiem.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar fosdenopterīnu nav veikti.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar fosdenopterīnu nav veikti.

Fototoksicitāte

Fosdenopterīns bija fototoksisks *in vitro* un *in vivo*. Žurkām pēc UV starojuma tika novērotas ādas reakcijas (eritēma, tūska, zvīņošanās un atslāņošanās), kā arī oftalmoloģiskas un histopatoloģiskas izmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Askorbīnskābe (E300)

Mannīts (E421)

Saharoze

Sālsskābe (E507) (pH regulēšanai)

Nātrija hidroksīds (E524) (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

2 gadi

Pēc sagatavošanas

Sagatavoto NULIBRY var uzglabāt istabas temperatūrā (no 15 °C līdz 25 °C) vai ledusskapī (no 2 °C līdz 8 °C) līdz 4 stundām, ieskaitot infūzijas laiku. Pēc sagatavošanas NULIBRY nesasaldēt. Nekratiet.

Lietošanai sagatavota šķīduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta līdz 4 stundām temperatūrā 2 °C līdz 8 °C vai 15 °C līdz 25 °C.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizmanto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt iepriekšminētos apstākļus, ja sagatavošana ir notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neatvērts flakons

Uzglabāt saldētavā –25 °C līdz –10 °C temperatūrā.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas lietošanai un pirmās atvēršanas skatīt

6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml I klases caurspīdīga stikla flakons ar alumīnija vāciņu un butilgumijas aizbāzni.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un neizlietoto zāļu pārpalikums ir pareizi jāiznīcina. Pacientam jānodrošina sterils ūdens injekcijām, šļirces, adatu uzgaļi un spirta salvetes.

Sagatavošana

Pirms lietošanas NULIBRY jāatšķaida ar 5 ml sterila ūdens injekcijām. Izšķīdināto NULIBRY nedrīkst ne kratīt, ne karsēt. Sagatavošanas laikā ir jāievēro aseptiska tehnika un jāievēro turpmākie norādījumi.

1. Jānosaka kopējā deva, nepieciešamais flakonu skaits un kopējais atšķaidītās devas tilpums, pamatojoties uz pacienta svaru un parakstīto devu. Devas tilpums var svārstīties no 0,4 ml priekšlaicīgi dzimušam bērnam, kura svars ir 2 kg (0,40 mg/kg/dienā), līdz 23,7 ml 50 kg smagam pieaugušajam (0,90 mg/kg/dienā). Skatīt 4.2. apakšpunktu. Izšķīdināmo flakonu skaitu nosaka, pacienta devu dalot ar 9,5 mg/flakonā (viena flakona saturs). Ja aprēķinātais flakonu skaits ir daļskaitlis, tas jānoapaļo līdz nākamajam veselajam skaitlim.
2. Nepieciešamais flakonu skaits ir jāizņem no saldētavas, lai tie sasniegtu istabas temperatūru (katru flakonu viegli ripinot starp rokām 3 līdz 5 minūtes (nekratīt) vai atstājot istabas temperatūrā aptuveni 30 minūtes).
3. Katrs nepieciešamais NULIBRY flakons ir jāatšķaida ar 5 ml sterila ūdens injekcijām. Katrs flakons tiek atšķaidīts, lēni injicējot 5 ml ūdens injekcijām katra flakona sienas iekšpusē. Flakons ir viegli un nepārtraukti jāvirpina, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. Flakonu nedrīkst kratīt. Pēc izšķīdināšanas NULIBRY šķīduma galīgā koncentrācija ir 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Jāievada tikai ieteicamajai devai atbilstošais tilpums.
4. Sagatavotais NULIBRY ir dzidrs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. Pirms ievadīšanas NULIBRY ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un krāsas maiņas. NULIBRY nedrīkst lietot, ja tajā ir daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.

5. Kopējā sagatavotā deva ir jāievada.

Ja izšķīdinātais NULIBRY ir atdzesēts, pirms ievadīšanas ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai, katru flakonu viegli ripinot starp rokām 3 līdz 5 minūtes (nekratīt) vai atstājot istabas temperatūrā apmēram 30 minūtes.

Lietošana

NULIBRY ir paredzēts ievadīt veselības aprūpes speciālistam. Ja veselības aprūpes speciālists to uzskata par piemērotu, pacienta aprūpētājs NULIBRY var ievadīt mājās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja NULIBRY var ievadīt aprūpētājs/pacients, aprūpētājam/pacientam ir jāizlasa detalizēti norādījumi par NULIBRY sagatavošanu, ievadīšanu, uzglabāšanu un iznīcināšanu.

NULIBRY paredzēts tikai intravenozai lietošanai. NULIBRY jāievada ar di(2-etilheksil)ftalātu (DEHP) nesaturošām caurulēm ar 0,2 mikronu filtru. NULIBRY nedrīkst jaukt ar citām zālēm (ņemiet vērā, ka NULIBRY izšķīdina sterilā ūdenī injekcijām). NULIBRY nedrīkst ievadīt infūzijas veidā kopā ar citām zālēm.

NULIBRY tiek ievadīts caur šļirces sūkni ar ātrumu 1,5 ml minūtē.

Ja devas tilpums ir mazāks par 2 ml, var būt nepieciešams ievadīt ar šļirci, izmantojot lēnu intravenozu spiedienu.

NULIBRY ievadīšana jāpabeidz 4 stundu laikā pēc sagatavošanas.

Zāļu un palīgvielu iznīcināšana

Visas neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus, tostarp materiālus, kas izmantoti sagatavošanai un ievadīšanai, jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1684/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 15-09-2022

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms NULIBRY laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošā materiāla saturu un formātu, tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošā materiāla mērķis ir mazināt zāļu lietošanas kļūdas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā NULIBRY tirgo, visiem pacientiem/aprūpētajiem, kuriem paredzēts NULIBRY lietot mājas apstākļos, tiek nodrošināts šāds izglītojošs materiāls, kas jāizplata ar veselības aprūpes speciālista starpniecību:

- Norādījumi par lietošanu;
- Infūziju dienasgrāmata.

Norādījumi par lietošanu:

- svarīga informācija, kas pacientam/aprūpētājam jāzina pirms NULIBRY sagatavošanas un ievadīšanas;
- norādījumi par laiku, kādā zāles jāievada;
- šķīdinātāja apraksts atšķaidīšanai;
- pēc atšķaidīšanas nepieciešamais ievadīšanas laiks;
- soli pa solim instrukcijas (ar vizuāliem attēliem lielākajai daļai soļu, šriftu un balto zonu).

Infūziju dienasgrāmata:

- tai jābūt arī kā saziņas rīkam starp ārstu, pacientu un aprūpētāju, lai uzraudzītu drošumu un papildu riska mazināšanas pasākumus.
- Šajā dokumentā būs iekļauti:
 - neatliekamās palīdzības kontakttālruna numuri;
 - ārstējošā ārsta noteiktā deva un shēma;
 - ieraksti par aprūpētāja veikto zāļu ievadīšanu mājas apstākļos, tostarp datumi, ievadītās devas, nevēlamie notikumi, zāļu lietošanas kļūdas un ievadīšanas komplikācijas.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai nodrošinātu adekvātu Nulibry drošuma un efektivitātes uzraudzību, ārstējot pacientus ar A tipa molibdēna kofaktora deficītu (<i>molybdenum cofactor deficiency</i> , MoCD), reģistrācijas apliecības īpašnieks katru gadu sniedz atjauninātu informāciju par jebkuru jaunu informāciju attiecībā uz Nulibry drošumu un efektivitāti.	Katru gadu (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (<i>Post authorisation safety study</i> , PASS): lai sīkāk raksturotu Nulibry ilgtermiņa drošumu un efektivitāti, reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāveic un jāiesniedz novērojoša, perspektīva pētījuma rezultāti par pacientiem ar A tipa molibdēna kofaktora deficītu (MoCD), kuri ārstēti ar Nulibry.	Katru gadu (ar ikgadēju atkārtotu novērtējumu)

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NULIBRY 9,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
fosdenopterin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur fosdenopterīna hidrobromīda dihidrātu, kas atbilst 9,5 mg fosdenopterīna. Pēc sagatavošanas ar 5 ml sterila ūdens injekcijām katrs ml koncentrāta satur fosdenopterīna hidrobromīda dihidrātu, kas atbilst 1,9 mg fosdenopterīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: askorbīnskābe, mannīts, saharoze, sāļsskābe, hidroksīds. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt saldētavā –25 °C līdz –10 °C temperatūrā
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

TMC Pharma (EU) Ltd

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1684/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

NULIBRY 9,5 mg pulveris injekcijām
fosdenopterini.v. lietošanai pēc izšķīdināšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

9,5 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

NULIBRY 9,5 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai fosdenopterin

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir NULIBRY un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms NULIBRY lietošanas
3. Kā lietot NULIBRY
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NULIBRY
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NULIBRY un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir NULIBRY

NULIBRY satur aktīvo vielu fosdenopterīnu.

NULIBRY ievada cilvēkiem ar ģenētisku slimību A tipa molibdēna kofaktora deficītu (MoCD). To ievada cilvēkiem, ja ārstiem ir aizdomas, ka viņiem varētu būt A tipa MoCD. Ja ar ģenētisko testēšanu tiek apstiprināts A tipa MoCD, tas jāturpina visu mūžu.

Kas ir A tipa molibdēna kofaktora deficīts (MoCD):

A tipa MoCD ir reta iedzimta dabisku ķīmisko procesu, kas nepieciešami, lai Jūsu organisms darbotos (vielmaiņa), kļūda. Šīs ģenētiskās slimības pazīmes parasti parādās neilgi pēc dzimšanas un ietver barošanas grūtības un krampjus. Citas pazīmes ir samazināta izpratne vai reakcija uz vidi, pastiprināta pārsteiguma reakcija uz pēkšņu notikumu un vāji vai stīvi muskuļi.

A tipa MoCD rodas kļūdas dēļ gēnā, ko sauc par MOCS1. Tādējādi organisms pārtrauc veidot būtisku vielu, ko sauc par ciklisko piranopterīna monofosfātu. Ja šīs vielas trūkst, daži organismā izveidotie savienojumi (sulfīti) nevar tikt sadalīti. Šie savienojumi ir toksiski galvas smadzenēm un var negatīvi ietekmēt vai aizkavēt bērna attīstību.

Kā darbojas NULIBRY

NULIBRY nodrošina trūkstošo vielu, kas Jums vai Jūsu bērna organismam nepieciešama, lai varētu noārdīt kaitīgos sulfītu savienojumus.

2. Kas Jums jāzina pirms NULIBRY lietošanas

Nelietojiet NULIBRY šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret fosdenopterīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms NULIBRY lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Pacienti, kuri lieto NULIBRY, var kļūt jutīgi pret tiešu saules gaismu un ultravioleto gaismu. Ārstēšanas laikā ar fosdenopterīnu pacientiem jāizvairās no saules gaismas iedarbības un, atrodoties saulē, jāuzklāj saules aizsargkrēms, jāvalkā aizsargtērps un saulesbrilles. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam parādās izsitumi, apsārtums vai tūzinas uz saules iedarbībai pakļautām ādas vietām vai ja Jums vai Jūsu bērnam rodas dedzinoša sajūta ādā.

Saules aizsargkrēma un saules aizsardzības apģērba lietošanas dēļ ārsts vajadzības gadījumā var nozīmēt papildu D vitamīnu.

Citas zāles un NULIBRY

Maz ticams, ka NULIBRY ietekmē vai to ietekmē citas zāles. Tomēr pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot citas zāles.

NULIBRY satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot NULIBRY

NULIBRY lietošana

NULIBRY injicē vēnā, izmantojot katetru.

Ārstēšanu ar NULIBRY sāks un uzraudzīs ārsts, kuram ir pieredze iedzimtu vielmaiņas kļūdu ārstēšanā.

NULIBRY var lietot mājās. Pirms Jūs to darāt pirmo reizi, ārsts vai medmāsa Jūs apmācīs, kā sagatavot zāles un ievadīt Jums vai Jūsu bērnam NULIBRY devu.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai medmāsa Jums teikuši. Konsultējieties ar ārstu, ja Jūs vai Jūsu bērns neesat pārliecināti, kā lietot NULIBRY.

Cik daudz jālieto

Deva ir atkarīga no Jūsu bērna vecuma un ķermeņa masas. Jums būs jāievada deva vienreiz dienā. Jūsu ārsts aprēķinās devu, kas jāievada.

Ja esat lietojis NULIBRY vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka Jums vai Jūsu bērnam ir ievadīts NULIBRY vairāk nekā nozīmēts, nekavējoties to pastāstiet Jūsu ārstam.

Ja esat aizmirsis ievadīt NULIBRY devu.

Ja NULIBRY deva ir izlaista, ievadiet aizmirsto devu, cik drīz vien iespējams. Uzgaidiet vismaz 6 stundas pirms nākamās devas ievadīšanas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam vai medmācai, ja rodas kāda no blakusparādībām vai novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Turpmāk minētās blakusparādības ir ļoti biežas un ir saistītas ar injekcijas ierīci (katetru), nevis ar zālēm. Tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- ar katetru saistītas problēmas, piemēram, sāpes, izdalījumi, apsārtums vai iekaisums

Ar katetru saistītas komplikācijas

Jums vai Jūsu bērnam būs injekcijas ierīce (katetra veida ierīce). To lieto zāļu injicēšanai Jūsu vai Jūsu bērna asinīs. Jums vai Jūsu bērnam var rasties ar katetru saistītas komplikācijas. Lūdzu, ievērojiet ārsta vai medmāsas norādījumus par to, kā rūpēties par šo ierīci pirms un pēc NULIBRY devas ievadīšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NULIBRY

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērts flakons

Uzglabāt saldētavā -25°C līdz -10°C temperatūrā.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Sagatavotā (sajauktā) NULIBRY uzglabāšana

Sagatavoto NULIBRY var uzglabāt istabas temperatūrā (15°C – 25°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C) līdz 4 stundām, ieskaitot laiku, kas nepieciešams NULIBRY ievadīšanai.

Ja izšķīdinātais NULIBRY ir atdzesēts, pirms NULIBRY ievadīšanas ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai (katru flakonu viegli ripinot starp rokām 3 līdz 5 minūtes vai atstājot istabas temperatūrā apmēram 30 minūtes).

- Nekarsēt.
- Pēc sagatavošanas nesasaldēt NULIBRY.
- Nekratiet.

Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam šķīdumam. Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.

Neizmetiet zāles vai izlietotos materiālus, tostarp materiālus, kas izmantoti sagatavošanai un ievadīšanai, kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NULIBRY satur

- Aktīvā viela ir 9,5 mg fosdenopterīna. Katrs flakons satur fosdenopterīna hidrobromīda dihidrātu, kas atbilst 9,5 mg fosdenopterīna.
- Citas sastāvdaļas ir: askorbīnskābe (E300), mannīts (E421), saharoze, sālsskābe (E507), nātrija hidroksīds (E524) (skatīt 2. punktu “NULIBRY satur nātriju”).

NULIBRY ārējais izskats un iepakojums

NULIBRY ir balts līdz gaiši dzeltens pulveris injekciju šķīduma sagatavošanai (pulveris injekcijām).

Katrā iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.
Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta NULIBRY sagatavošanai un ievadīšanai.

Lietošanas norādījumi NULIBRY sagatavošanai un ievadīšanai

Izlasiet šos norādījumus par lietošanu, pirms sagatavojat (sajaucat) un ievadāt NULIBRY devu pirmoreiz un ikreiz, kad saņemat jaunu NULIBRY krājumu. Šī informācija neaizstāj sarunu ar ārstu par Jūsu bērna veselības stāvokli vai ārstēšanu. Ja neesat pārliecināts, vienmēr konsultējieties ar ārstu.

Ārstam ir jāparāda Jums pareizais veids, kā sagatavot un ievadīt bērnam nozīmēto NULIBRY devu, pirms to darāt pirmo reizi.

NULIBRY ievada Jūsu bērna vēnā (intravenozi), izmantojot katetra tipa ierīci, ko ir ievietojis Jūsu ārsts vai medmāsa. Vienmēr ievērojiet ārsta vai medmāsas sniegtos īpašos norādījumus.

Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms NULIBRY sagatavošanas un izsniegšanas

- Jūsu bērna NULIBRY deva ir atkarīga no viņa vecuma un ķermeņa masas. Jūsu ārsts vai medmāsa aprēķinās Jūsu bērnam nepieciešamo NULIBRY daudzumu katrai devai. Katrai devai nepieciešamais NULIBRY daudzums un katras devas sagatavošanai nepieciešamais flakonu skaits var mainīties katrā vizītē pie ārsta. Deva tiks mērīta šķiduma mililitros (ml), kas Jums jāievada.
- Ja Jūs vai Jūsu bērna aprūpētājs ievadīsiet NULIBRY mājās, Jūsu ārsts vai medmāsa ieteiks veikt pierakstus infūziju dienasgrāmatā ar vismaz šādu minimālo informāciju:
 - katras NULIBRY devas datumu;
 - flakonu skaitu, kas tiek izmantoti katras devas sagatavošanai;
 - sērijas numuru katram lietotajam NULIBRY flakonam;
 - kopējo ievadīto NULIBRY daudzumu (ml);
 - devas ievadīšanas sākuma un beigu laiku;
 - vietu, kur pierakstīt blakusparādības, zāļu lietošanas kļūdas un ievadīšanas komplikācijas.

Kad deva tiek mainīta, pārliecinieties, ka šī informācija tiek atjaunināta. Paņemiet līdzi savu infūziju dienasgrāmatu katrā turpmākajā vizītē pie ārsta. Noteikti lūdziet ārstam vai farmaceitam ievadīt šādu informāciju infūziju dienasgrāmatā:

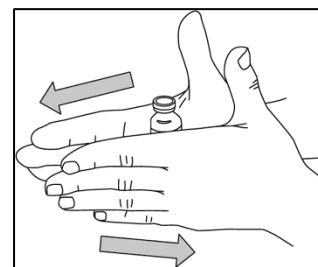
- Jūsu bērna NULIBRY deva mililitros (ml);
- flakonu skaits, kas nepieciešams katras devas sagatavošanai.
- NULIBRY tiek piegādāts kā pulveris flakonā. Katrs NULIBRY flakons jāpapildina ar 5 ml sterila ūdens injekcijām, lai pirms lietošanas izšķīdinātu pulveri un sagatavotu šķīdumu. **Nesagatavojiet šķīdumu ne ar ko citu kā tikai sterilu ūdeni injekcijām.**

NULIBRY ir jāizlieto 4 stundu laikā pēc šķiduma sagatavošanas. Jūs varat uzglabāt sagatavoto NULIBRY šķīdumu istabas temperatūrā vai ledusskapī ne ilgāk kā 4 stundas, ieskaitot laiku, kas nepieciešams devas ievadīšanai. Ja Jūs neievadāt sagatavoto NULIBRY devu 4 stundu laikā, viss šķīdums, ko sagatavojāt, ir jāizmet. Skatīt lietošanas instrukcijas 5. punktu **“Kā uzglabāt NULIBRY”**.

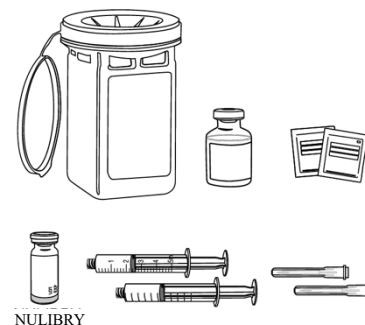
Sagatavošana NULIBRY ievadīšanai

1. solis. Sagatavojiet piederumus

- Izmantojiet tīru, līdzenu darba virsmu.
- Izņemiet no saldētavas pareizu NULIBRY flakonu skaitu, kas nepieciešams, lai sagatavotu bērnam paredzēto devu. Jums var būt nepieciešams vairāk nekā 1 flakons, lai sagatavotu kopējo nepieciešamo daudzumu 1 devai. Ļaujiet NULIBRY flakoniem sasniegt istabas temperatūru. To var izdarīt, katru flakonu viegli virpinot starp rokām 3 līdz 5 minūtes, kā parādīts attēlā, vai arī uzglabājot flakonus istabas temperatūrā apmēram 30 minūtes.



- Savāciet nepieciešamos materiālus, lai sagatavotu un ievadītu NULIBRY devu:
 - 1 flakons ar sterilu ūdeni injekcijām katram NULIBRY flakonam, kas nepieciešams 1 devai.
 - Pārbaudiet NULIBRY flakona derīguma termiņu. Nelietojiet flakonu pēc derīguma termiņa beigām.
 - Nelietojiet flakonu, ja flakona noņemamais vāciņš ir salauzts vai tā nav.
 - 1 sterila 5 ml šļirce katram NULIBRY flakonam, kas nepieciešams 1 devai, lai sagatavotu NULIBRY ar sterilu ūdeni injekcijām.
 - Otra sterila šļirce, kas ir pietiekami liela, lai saturētu kopējo vienai devai nepieciešamo NULIBRY daudzumu. Jūsu ārstam, medmāsai vai farmaceitam ir jāpasaka, kāda izmēra un veida šļirce jālieto.
 - Sterilas adatas (ieteicams 18 G).
 - Spirtā samitrinātas salvetes.
 - Cimdus, ja ārsts vai medmāsa ir norādījusi Jums valkāt cimdus, sagatavojot un ievadot NULIBRY.
 - 1 intravenozas ievadīšanas komplekts, kam nepieciešama īpaša caurulīte [di(2-etilheksil)ftalātu (DEHP) nesaturoša caurulīte ar 0,2 mikronu filtru].
 - 1 infūzijas sūknis, ko lieto NULIBRY devas ievadīšanai, kā norādījis ārsts.
 - Citus materiālus, ja to ieteicis ārsts, lai pareizi koptu Jūsu bērna intravenozo katetra tipa ierīci pirms un pēc NULIBRY devas ievadīšanas.
 - Jebkuri citi materiāli, ko farmaceits ir nodrošinājis, lai izmestu zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

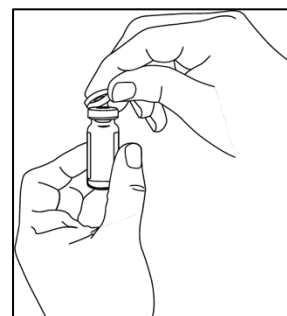


2. solis. Nomazgājiet rokas

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni. Izmantojiet tīru dvieli, lai nosusinātu rokas, vai ļaujiet tām nožūt.
- Ja Jums ir ieteikts valkāt cimdus, lai sagatavotu un ievadītu NULIBRY, uzvelciet tos tagad.

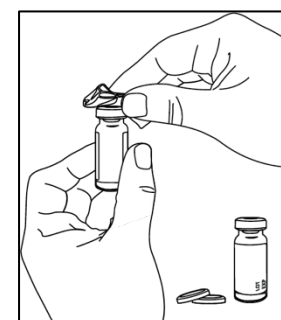
3. solis. Sagatavojiet flakonus

- Noņemiet vāciņu no katra nepieciešamā flakona ar sterilu ūdeni injekcijām.



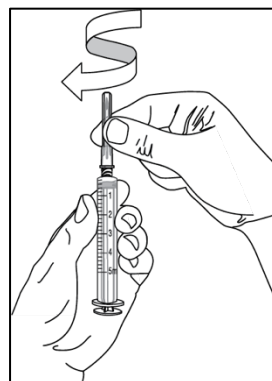
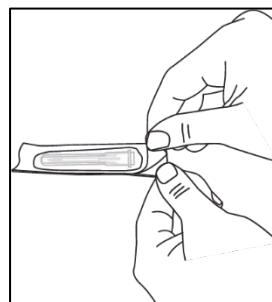
- Notīriet katra flakona gumijas aizbāzni ar spirtā samitrinātu salveti un ļaujiet nožūt. Nepūstiet uz aizbāzni, lai tas ātrāk nožūtu.

Piezīme. Ja pieskaraties flakona aizbāznim, tas būs vēlreiz jānotīra ar spirta salveti.



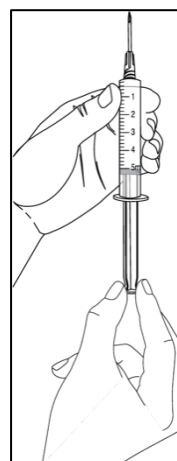
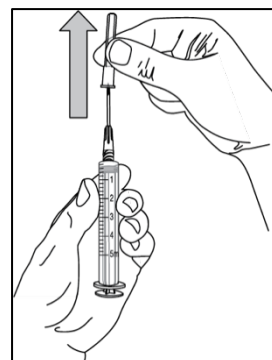
4. solis. Sagatavojiet šļirci, kuru izmanto sterilā ūdens injekcijām iepildīšanai

- Atveriet iepakojumu, kurā ir adata. Pagaidām **nenovēliet** adatas vāciņu.
- Atveriet iepakojumu, kas satur 5 ml šļirci. Pievienojiet adatu šļirces galam, to uzskrūvējot un pagriežot bultiņas virzienā, kā parādīts attēlā. Jūsu adata un šļirce var izskatīties citādi, nekā attēlā parādītās.

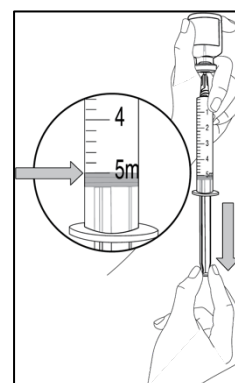
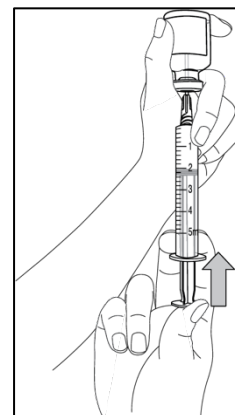
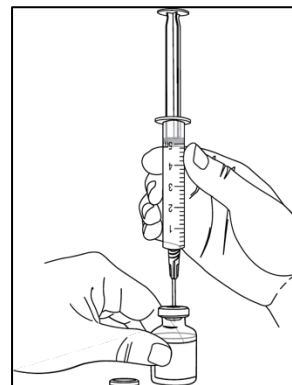


5. solis. Piepildiet šļirci ar sterilu ūdeni injekcijām

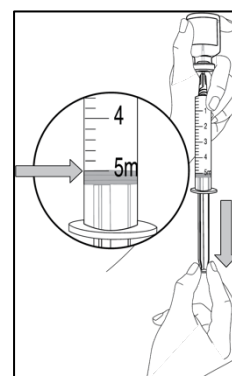
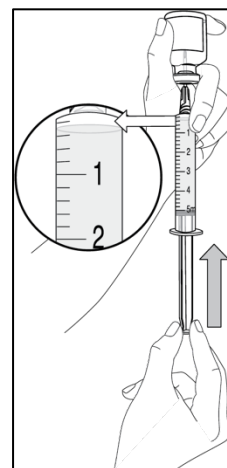
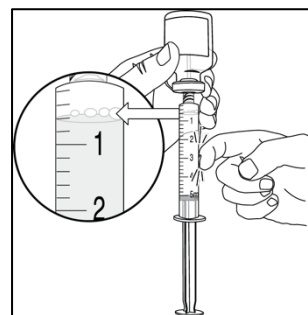
- Novēliet adatas vāciņu, novelkot vāciņu taisni nost. **Nepieskarieties** adatai vai neļaujiet adatai pieskarties virsmai.
- Turiet šļirces korpusu ar vienu roku. Ar otru roku velciet atpakaļ šļirces virzuli, līdz virzuļa augšdaļa sasniedz 5 ml līniju uz šļirces.



- Stingri turiet flakonu ar sterilu ūdeni injekcijām uz darba virsmas un ievietojiet adatu flakona aizbāžņa centrā.
- Lēni apgrieziet flakonu otrādi. Pārbaudiet, vai adatas gals nav ūdenī. Pēc tam virziet virzuli uz augšu, lai iespiestu visu gaisu no šļirces flakonā.
- Pēc tam virziet adatu tā, lai tās gals atrastos ūdenī. Lēni velciet uz leju šļirces virzuli, lai uzpildītu šļirci ar 5 ml sterila ūdens injekcijām.



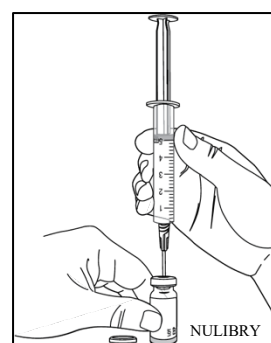
- Piesitiet šļircei ar pirkstiem, līdz gaisa burbuļi paceļas līdz šļirces augšdaļai, pēc tam viegli uzspiediet virzuli, lai izspiestu gaisu no šļirces.



- Pēc atbrīvošanās no gaisa burbuļiem pārbaudiet šļirci, lai pārlicinātos, ka 5 ml šķiduma atrodas šļircē, pirms izņemat adatu no flakona. Turpiniet ievilkt šķidumu, līdz sasniedzat 5 ml. Nelietojiet mazāku daudzumu.

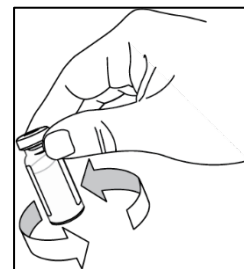
6. solis. NULIBRY sagatavošana

- Noņemiet noņemamo vāciņu no NULIBRY flakona.
- Noslaukiet NULIBRY flakona gumijas aizbāzni ar jaunu spirta salveti.
- Turiet NULIBRY flakonu stingri uz darba virsmas. Paņemiet šļirci ar sterilu ūdeni injekcijām un lēni ievadiet adatu flakona aizbāžņa centrā.
- Lēnām spiediet uz leju virzuli līdz galam, lai sterilo ūdeni injekcijām iespiestu flakonā. Pēc tam uzmanīgi izņemiet adatu no flakona. Nekavējoties izmetiet izlietoto adatu un šļirci, kā norādījis farmaceits, lai neviens nevarētu



savainoties. **Nemēģiniet** pieskarties adatai. Skatīt 5. punktu “**Kā uzglabāt NULIBRY**”

- Maigi virpiniet flakonu, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. **Nekratiet** flakonu.



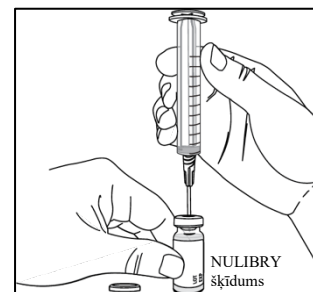
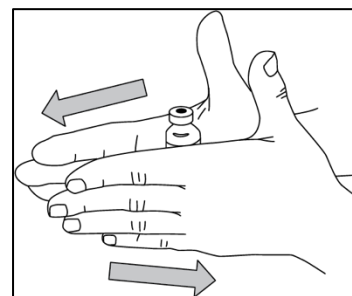
- **Atkārtojiet 4.–6. soli, ja Jūsu bērnam izrakstītās NULIBRY devas sagatavošanai nepieciešams vairāk nekā 1 flakons NULIBRY.**
- **Katram NULIBRY flakonam izmantojiet jaunu 5 ml šļirci un jaunu adatu.**

Piezīme. Kad sagatavots, NULIBRY šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.

- **Nelietojiet**, ja šķīduma krāsa ir mainījusies, tas ir duļķains vai satur daļiņas. Ja šķīdums ir mainījis krāsu, ir duļķains vai tajā ir daļiņas:
 - **neizmetiet** flakonu, jo farmaceits var lūgt atdot flakonu.
 - **pastāstiet** farmaceitam un **palūdziet** nomainīt flakonu.

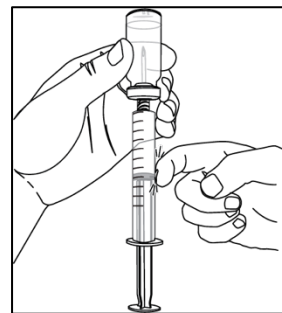
7. solis. Sagatavojiet šļirci ar nozīmēto NULIBRY devu

- Ja uzglabājāt sagatavoto NULIBRY šķīdumu ledusskapī, izņemiet flakonus ar sagatavoto NULIBRY šķīdumu no ledusskapja un ļaujiet tiem sasniegt istabas temperatūru. To var izdarīt, katru flakonu viegli ripinot starp rokām 3 līdz 5 minūtes (nekratiet), kā parādīts attēlā, vai arī ļaujot flakoniem atrasties istabas temperatūrā apmēram 30 minūtes.
- Atveriet iepakojumu, kas satur jaunu sterilu adatu. Pagaidām **neņņemiet** adatas vāciņu.
- Atveriet iepakojumu, kurā ir sterila vienreizējās lietošanas šļirce, kas ir pietiekami liela, lai tajā ietilptu kopējais NULIBRY daudzums, kas nepieciešams vienai devai. Pievienojiet adatu šļirces galam, skrūvējot to. Pagaidām **neņņemiet** adatas vāciņu.
- Noslaukiet flakona aizbāzni katram sagatavotajam NULIBRY flakonam ar jaunu spirta salveti.
- Noņemiet adatas vāciņu, novelkot vāciņu taisni nost. **Nepieskarieties** adatai vai neļaujiet adatai pieskarties virsmai.
- Turiet šļirci ar vienu roku. Ievietojiet adatu NULIBRY flakona aizbāžņa centrā un lēnām apgrieziet flakonu otrādi.



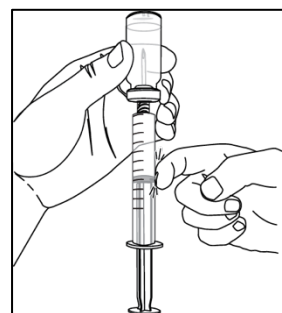
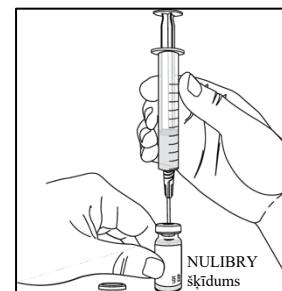
- Pēc tam virziet adatu tā, lai tās gals atrastos NULIBRY šķīdumā. Lēnām velciet atpakaļ šļirces virzuli, lai piepildītu šļirci ar NULIBRY šķīduma daudzumu ml, kas atbilst Jūsu bērna norādītajai devai.

- Izvadiet gaisa burbuļus no šļirces. Uzsitiet uz šļirces korpusa, lai burbuļi sakrātos flakona augšpusē. Bīdiet virzuli uz augšu, lai iebīdītu gaisa burbuļus atpakaļ flakonā. Pārbaudiet, vai šļircē ir ievadīts pareizais NULIBRY šķīduma daudzums. Ja nepieciešams, viegli pavelciet virzuli uz leju, līdz izrakstītais NULIBRY šķīduma daudzums ir šļircē.

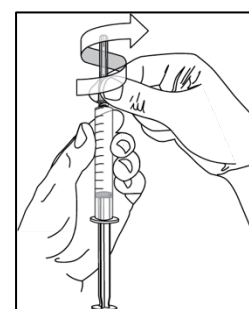
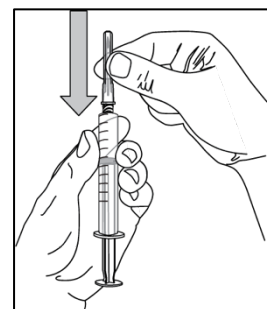
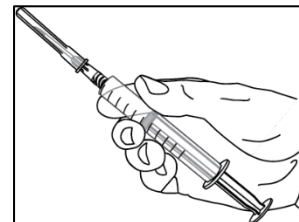
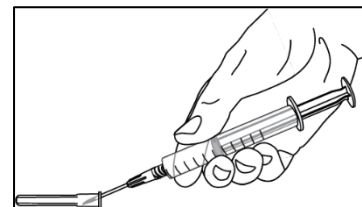


Ja nepieciešams vairāk nekā 1 flakons NULIBRY, lai iegūtu kopējo šķīduma daudzumu, kas nepieciešams 1 dienas devai, veiciet tālāk minētās darbības.

- Izņemiet adatu un šļirci no pirmā NULIBRY flakona. Turiet šļirci ar vienu roku. Ievietojiet adatu NULIBRY flakona aizbāžņa centrā un lēnām apgrieziet flakonu otrādi.
- Pēc tam virziet adatu tā, lai tās gals atrastos NULIBRY šķīdumā. Lēnām velciet atpakaļ šļirces virzuli, lai piepildītu šļirci ar NULIBRY šķīduma daudzumu ml, kas atbilst Jūsu bērna norādītajai devai.
- Izvadiet gaisa burbuļus no šļirces. Uzsitiet uz šļirces korpusa, lai burbuļi sakrātos flakona augšpusē. Bīdiet virzuli uz augšu, lai iebīdītu gaisa burbuļus atpakaļ flakonā. Pēc tam pārliedzinieties, ka izrakstītais NULIBRY šķīduma daudzums ir ievilkts šļircē. Ja nepieciešams, viegli pavelciet uz leju virzuli, līdz kopējais izrakstītais NULIBRY šķīduma daudzums ir šļircē.
- Atkārtojiet šo soli, ja Jūsu bērna devai ir nepieciešami papildu NULIBRY flakoni.
- Kad adata tiek izņemta no pēdējā NULIBRY flakona, visa sagatavotā NULIBRY deva ir 1 šļircē.



- Pirms adatas noņemšanas no šļirces uzlieciet atpakaļ adatas vāciņu, novietojot vāciņu uz līdzenas virsmas un iebīdot adatu vāciņā, kā parādīts attēlā. Ar vienu roku turiet šļirci un ar adatu nofiksējiet vāciņu. Kad vāciņš ir uz adatas, ar otru roku nostipriniet vāciņu uz adatas korpusa.



- Noņemiet pārklāto adatu no šļirces gala, skrūvējot bultiņas virzienā, kā parādīts attēlā. Pēc adatas noņemšanas **nepieskarieties** šļirces galam.

- Pareizi izmetiet adatu. Skatīt 5. punktu “**Kā uzglabāt NULIBRY**”

- Pēc lietošanas izmetiet izlietoto NULIBRY flakonu(-s) kā norādījis farmaceits, pat ja flakonā ir palikušas zāles. Neizmetiet to sadzīves atkritumos.
- NULIBRY deva tagad ir gatava ievadīšanai Jūsu bērnam.

8. solis. NULIBRY devas ievadīšana

- NULIBRY ievada Jūsu bērna vēnā (intravenozi), izmantojot katetra tipa ierīci, ko ievietojis Jūsu ārsts.
- Ja NULIBRY tiek ievadīts ar infūzijas sūkni, ievadiet NULIBRY ar ātrumu 1,5 ml minūtē.
- Ja daudzums (tilpums) ml Jūsu bērnam nozīmētajā NULIBRY devā ir mazāks par 2 ml, ārsts var ieteikt Jums lēnām injicēt NULIBRY, izmantojot šļirci. Ievērojiet ārsta norādījumus par to, kā ievadīt bērna NULIBRY devu lēnas injekcijas gadījumā.

• Pirms un pēc NULIBRY devas ievadīšanas ievērojiet ārsta norādījumus, lai pareizi koptu bērna intravenozās piekļuves katetra tipa ierīci.	
9. solis. Reģistrējiet injekciju Pēc katras NULIBRY devas ievadīšanas reģistrējiet informāciju par devu infūziju dienasgrāmatā. Skatiet šīs lietošanas instrukcijas sadaļu “ Svarīga informācija, kas Jums jāzina pirms NULIBRY sagatavošanas un izsniegšanas ”.	
10. solis. Iznīcināšana Pēc injekcijas ievadīšanas drošā veidā izmetiet visu neizlietoto NULIBRY šķīdumu, šļirci ar injekciju komplektu, flakonu un citus izlietotos materiālus, kā norādījis Jūsu farmaceits. Neizmetiet to sadzīves atkritumos. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.	