

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NULIBRY 9,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 12,5 mg dwuwodnego bromowodoru fosdenopteryny, co odpowiada 9,5 mg fosdenopteryny.

Po rekonstytucji w 5 ml sterylnej wody do wstrzykiwań każdy ml roztworu zawiera 1,9 mg fosdenopteryny (1,9 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).

Biały do białozółtego proszek.

Odtworzony roztwór ma pH w zakresie od 5 do 7, lepkość 1,0 cSt i osmolalność w zakresie 260–320 mOsm/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy NULIBRY jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenowego (MoCD, ang. *molybdenum cofactor deficiency*) typu A.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy NULIBRY należy podawać pacjentom z potwierdzonym genetycznie rozpoznaniem lub wstępnym rozpoznaniem MoCD typu A.

Pacjenci ze wstępnym rozpoznaniem MoCD typu A muszą zostać poddani badaniu genetycznemu w celu potwierdzenia rozpoznania MoCD typu A. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego NULIBRY, jeśli wstępne rozpoznanie MoCD typu A nie zostanie potwierdzone badaniem genetycznym.

Leczenie produktem leczniczym NULIBRY powinno zostać rozpoczęte i nadzorowane w szpitalu przez pracownika służby zdrowia, doświadczonego w leczeniu wrodzonych wad metabolizmu. NULIBRY to produkt stosowany w przewlekłej terapii zastępczej substratami przeznaczony do długotrwałego stosowania.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież: dzieci w wieku poniżej 1 roku życia (według wieku ciążowego)

U pacjentów w wieku poniżej jednego pierwszego roku życia zaleca się dostosowanie dawki produktu leczniczego NULIBRY w zależności od wieku ciążowego.

W przypadku pacjentów poniżej 1. roku życia, którzy urodzili się przedwcześnie (wiek ciążowy < 37 tygodni), zalecana dawka początkowa produktu leczniczego NULIBRY wynosi 0,40 mg/kg mc./dobę dożylnie raz na dobę. Dawkę należy dostosować do dawki docelowej 0,90 mg/kg mc./dobę przez okres 3 miesięcy, jak pokazano w Tabeli 1.

W przypadku pacjentów poniżej 1. roku życia, którzy urodzili się w terminie (wiek ciążowy ≥ 37 tygodni), zalecana dawka początkowa produktu leczniczego NULIBRY wynosi 0,55 mg/kg mc./dobę dożylnie raz na dobę. Dawkę należy dostosować do dawki docelowej 0,90 mg/kg mc./dobę przez okres 3 miesięcy, jak pokazano w Tabeli 1.

Tabela 1 **Początkowa dawka i harmonogram zwiększania dawki produktu leczniczego NULIBRY dla pacjentów w wieku poniżej pierwszego roku życia według wieku ciążowego**

Harmonogram dostosowania dawki	Noworodki urodzone przedwcześnie (wiek ciążowy poniżej 37 tygodni)	Noworodki urodzone w terminie (wiek ciążowy 37 tygodni i powyżej)
Dawka początkowa	0,40 mg/kg mc. raz na dobę	0,55 mg/kg mc. raz na dobę
Dawka w miesiącu 1	0,70 mg/kg mc. raz na dobę	0,75 mg/kg mc. raz na dobę
Dawka w miesiącu 3	0,90 mg/kg mc. raz na dobę	0,90 mg/kg mc. raz na dobę

Dzieci i młodzież w wieku od 1. roku życia do 18 lat oraz osoby dorosłe

Zalecana dawka produktu leczniczego NULIBRY wynosi 0,90 mg/kg mc. (na podstawie rzeczywistej masy ciała), podawane dożylnie raz na dobę.

Pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki, pominiętą dawkę należy podać jak najszybciej. Kolejną zaplanowaną dawkę należy podać po upływie co najmniej 6 godzin od podania pominiętej dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy NULIBRY jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.

Produkt leczniczy NULIBRY jest przeznaczony do podawania w tempie infuzji 1,5 ml/min po rekonstytucji w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Objętość dawki poniżej 2 ml może wymagać podania za pomocą strzykawki przez powolne bezpośrednie dożylne wstrzyknięcie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Jeżeli pracownik służby zdrowia uzna to za stosowne, produkt leczniczy NULIBRY może być podawany w domu przez opiekuna pacjenta. W przypadku podawania produktu leczniczego NULIBRY przez opiekuna/pacjenta, opiekun/pacjent musi uważnie przeczytać szczegółowe „Instrukcje dla użytkownika”, dotyczące przygotowania, podawania, przechowywania i usuwania produktów leczniczych NULIBRY, które dołączono do opakowania.

Pracownik służby zdrowia powinien obliczyć i podać opiekunowi/pacjentowi objętość produktu NULIBRY w mililitrach (ml) oraz liczbę fiolek potrzebnych do podania każdej dawki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość wystąpienia nadwrażliwości na światło

Nadwrażliwość na światło to potencjalne ryzyko stwierdzone w oparciu o badania *in vitro* oraz *in vivo* na zwierzętach, patrz punkt 5.3.

Pacjenci leczeni fosdenopteryną lub ich opiekunowie muszą zostać poinformowani, że pacjenci powinni unikać lub ograniczyć do minimum narażenie na bezpośrednie działanie promieni słonecznych i sztuczne promieniowanie UV (np. fototerapię UVA lub UVB), i stosować środki ostrożności (np. stosowanie kremów z filtrem o szerokim spektrum ochrony przed słońcem, z wysokim wskaźnikiem ochrony przeciwsłonecznej i noszenie odzieży, kapelusza i okularów przeciwsłonecznych, chroniących przed słońcem). Opiekunowie/pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby natychmiast zasięgnąć porady lekarskiej, jeśli u pacjenta wystąpi wysypka lub zauważone zostaną objawy reakcji nadwrażliwości na światło (zaczerwienienie, uczucie pieczenia skóry, pęcherze). Lekarze powinni rozważyć suplementację witaminy D ze względu na stosowanie filtrów przeciwsłonecznych i odzieży chroniącej przed promieniami słonecznymi oraz udzielić odpowiedniej porady opiekunom/pacjentom.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji fosdenopteryny z innymi produktami leczniczymi.

Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji metabolicznych i związanych z transporterami fosdenopteryny z innymi lekami jest minimalne, a jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych prawdopodobnie nie wpłynie na farmakokinetykę fosdenopteryny (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania fosdenopteryny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego NULIBRY w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fosdenopteryna/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego NULIBRY, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu fosdenopteryny na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt NULIBRY nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Niepożądane reakcje na lek opisane w tej części oceniano u 11 pacjentów z MoCD typu A. Najczęstszą (> 20%) reakcją niepożądaną, zaobserwowaną podczas badań klinicznych, były powikłania związane z urządzeniem, które zostały uznane za spowodowane przez cewnik, a nie fosdenopterynę. Nie było konieczności przerwania leczenia u żadnego z pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaobserwowane działania niepożądane leku (ADR) zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 przedstawia najczęstsze ADR, występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym NULIBRY.

Tabela 2 Działania niepożądane, zgłaszane według klasyfikacji układów i narządów / preferowanych terminów oraz częstość występowania

Klasyfikacja układów i narządów	bardzo często ($\geq 10\%$)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Powikłania związane z urządzeniem

Opis wybranych działań niepożądanych

Powikłania związane z cewnikiem

U ośmiu z dziesięciu pacjentów leczonych produktem leczniczym NULIBRY wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z urządzeniem. Zdarzenia zgłaszane u więcej niż jednego pacjenta obejmowały powikłania związane z urządzeniem (7 pacjentów), przemieszczenie urządzenia i zakażenie miejsca wprowadzenia cewnika (3 pacjentów), a także wynaczynienie w miejscu wprowadzenia cewnika, ból w miejscu wprowadzenia cewnika, założenie cewnika do żyły centralnej, wysięk w miejscu wprowadzenia cewnika, wyciek z urządzenia, niedrożność urządzenia, bakteriemie, posocznicę i zakażenie układu naczyniowego (po 2 pacjentów w każdym przypadku).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ustalono maksymalnej tolerowanej dawki produktu leczniczego NULIBRY i nie ma znanego antidotum dla fosdenopteryny. W przypadku, gdy pacjent otrzyma większą niż planowana dawkę produktu leczniczego NULIBRY, zaleca się częste monitorowanie parametrów życiowych i stanu klinicznego przez co najmniej 8 godzin po przyjęciu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm, różne leki działające na przewód pokarmowy i metabolizm; Kod ATC: A16AX19

Mechanizm działania

U pacjentów z MoCD typu A występują mutacje w genie syntezy kofaktora molibdenowego 1 (MOCS1), prowadzące do niewystarczającej, zależnej od MOCS1A/B, syntezy substratu pośredniego cPMP. Terapia zastępcza substratami przy zastosowaniu leku NULIBRY zapewnia egzogenne źródło cPMP, który jest przekształcany w molybdopterynę. Następnie molybdopteryna przekształca się w kofaktor molibdenowy, który jest potrzebny do aktywacji enzymów zależnych od molibdenu, w tym oksydazy siarczynowej (ang. sulphite oxidase, SOX), enzymu obniżającego stężenie siarczynów neurotoksycznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność leku NULIBRY i rcPMP oceniono w analizie łączonej, obejmującej 15 pacjentów z genetycznie potwierdzonym MoCD typu A, którzy otrzymali terapię zastępczą z zastosowaniem leku NULIBRY i (lub) rcPMP, który jest taką samą aktywną cząsteczką jak fosdenopteryna i uznaje się go za odpowiednik terapeutyczny leku NULIBRY.

Spośród 15 leczonych pacjentów włączonych do analizy łączonej, 47% było płci męskiej, 73% było rasy białej, a 27% było Azjatami; mediana wieku ciążowego wynosiła 39 tygodni (w przedziale od 35 do 41 tygodni). Mediana wieku podczas rozpoznania genetycznego wynosiła 4 dni u 15 pacjentów i obejmowała 6 pacjentów z diagnozą prenatalną.

Całkowity czas przeżycia przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Całkowity czas przeżycia u pacjentów z MoCD typu A leczonych produktem leczniczym NULIBRY lub rcPMP

	NULIBRY (lub rcPMP) (n=15)
Liczba zgonów (%)	2 (13,3%)
Prawdopodobieństwo przeżycia według metody Kapłana Meiera	
1 rok	93%
3 lata	86%
Średni czas przeżycia (miesiące) (mediana; min., maks.)	73,2 (64,4; 0; 162)

Wykaz skrótów: CI = przedział ufności; rcPMP=rekombinowany cPMP pochodzący od *Escherichia coli*.

Wyniki z ogólnej analizy przeżycia porównano z naturalną historią nieleczonej grupy kontrolnej. Całkowity czas przeżycia był znacznie dłuższy u pacjentów, którzy otrzymywali lek NULIBRY w porównaniu z naturalną historią nieleczonej grupy kontrolnej.

W porównaniu z naturalną historią nieleczonej grupy, u pacjentów, którzy otrzymywali produkt NULIBRY, istniało większe prawdopodobieństwo samodzielnego chodzenia, żywienia doustnego, przyrostu masy ciała, postępu rozwoju i uzyskania obwodu głowy zbliżonego do rówieśników. Neurologiczne uszkodzenie, do którego doszło przed leczeniem, w tym w macicy, nie jest odwracalne.

Biomarkery MoCD w moczu

Leczenie produktem leczniczym NULIBRY spowodowało zmniejszenie stężenia S-sulfocysteiny (SSC) w moczu u pacjentów z MoCD typu A i zmniejszenie to utrzymywało się przez okres 48 miesięcy. Stężenie wyjściowe SSC w moczu znormalizowany do kreatyniny został scharakteryzowany u dwóch pacjentów za pomocą średniej wartości 92,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Po leczeniu produktem NULIBRY ($n=15$) średnie $\pm$ odchylenie standardowe SSC w moczu znormalizowane do kreatyniny mieściło się w zakresie od 12,9 ($\pm 7,3$) do 8,6 ($\pm 5,8$) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$, od miesiąca 3 do ostatniej wizyty.

Populacja młodzieży i osób dorosłych

Dane dotyczące młodzieży w wieku od 12 do 18 lat oraz osób dorosłych są ograniczone.

Wyjątkowe okoliczności

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę fosdenopteryny u zdrowych osób dorosłych po jednorazowym dożylnym podaniu podsumowano w Tabeli 4. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) i maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) fosdenopteryny zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do wzrastających dawek.

Tabela 4 Średnie parametry farmakokinetyczne (SD) po pojedynczej dożylniej dawce fosdenopteryny u zdrowych osób

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

¹ dawki 0,075 mg/kg mc., 0,24 mg/kg mc. i dawki 0,68 mg/kg mc. stanowią 0,08-, 0,27- i 0,76-krotność zalecanej maksymalnej dawki.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji (V_d) fosdenopteryny wynosiła około 300 ml/kg mc. Wiązanie fosdenopteryny z białkami osocza mieściło się w zakresie od 6 do 12%.

Metabolizm

Fosdenopteryna jest metabolizowana głównie przez nieenzymatyczne procesy degradacji do nieaktywnego produktu utleniania endogennego cPMP.

Badanie potencjału interakcji z lekami

Możliwość interakcji pomiędzy lekami na podstawie aktywności cytochromu P450 (CYP) i (lub) interakcji z transporterem była przedmiotem wielu badań *in vitro*.

Fosdenopteryna nie hamuje izozymów CYP2A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4/5 w testach *in vitro*, w mikrosomach wątroby ludzkiej. Stwierdzono niewielkie

hamowanie lub brak bezpośredniego, zależnego od czasu lub zależnego od metabolizmu hamowania tych izozymów, a zgłoszone wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC_{50}) wynosiły $> 500 \mu\text{M}$. Fosdenopteryna nie wykazała indukcji CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Leczenie hodowanych ludzkich hepatocytów $100 \mu\text{M}$ fosdenopteryny nie powodowało wzrostu lub powodowało niewielki wzrost poziomu mRNA CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A4 i aktywności enzymów.

Fosdenopteryna nie hamuje transporterów napływu ani wychwyty. Hamowanie P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ($20 \mu\text{M}$), OAT3, OAT3, MATE1 i MATE2-K ($20 \mu\text{M}$) zgłaszano jako $< 10\%$ przy $200 \mu\text{M}$, podczas gdy cPMP wykazywał niewielkie hamowanie MATE2-K (25%) i OAT1 (33%) przy $200 \mu\text{M}$. Fosdenopteryna nie jest substratem P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ani MATE2-K i może być słabym substratem dla MATE1.

Eliminacja

Średni całkowity klirens (CL) fosdenopteryny mieścił się w zakresie od 167 do 195 ml/h/kg mc. Średni okres półtrwania fosdenopteryny wynosił od 1,2 do 1,7 godziny.

Klirens nerkowy fosdenopteryny stanowi około 40% klirensu całkowitego.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę farmakokinetyki fosdenopteryny w szczególnych grupach pacjentów, określonych na podstawie rasy, wieku lub obecności zaburzeń czynności nerek lub wątroby. Wpływ zaburzeń czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę fosdenopteryny nie jest znany.

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne fosdenopteryny u dzieci i młodzieży z MoCD typu A są podobne do tych u zdrowych osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym u młodych zwierząt oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości fosdenopteryny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Nie prowadzono badań dotyczących szkodliwego wpływu fosdenopteryny na reprodukcję i rozwój.

Fototoksyczność

Fosdenopteryna wykazywała fototoksyczność w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*. U szczurów obserwowano reakcje skórne (rumień, obrzęk, łuszczenie się i strupy) oraz zmiany okulistyczne i histopatologiczne po ekspozycji na promieniowanie UV.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas askorbinowy (E300)

Mannitol (E421)

Sacharoza

Kwas solny (E507) (do regulacji odczynu pH)

Sodu wodorotlenek (E524) (do regulacji odczynu pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Po rekonstytucji

Odtworzony lek NULIBRY może być przechowywany w temperaturze pokojowej (15°C do 25°C) lub w lodówce (2°C do 8°C) przez okres do 4 godzin, z uwzględnieniem czasu podawania wlewu. Nie zamrażać leku NULIBRY po rekonstytucji. Nie wstrząsać.

Wykazano stabilność fizyczną i chemiczną w warunkach użytkowania przez maksymalnie 4 godziny, jeśli produkt leczniczy jest przechowywany w temperaturze od 2°C do 8°C lub od 15°C do 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu i warunków przechowywania przed wykorzystaniem ponosi użytkownik, a okres ten nie powinien być dłuższy niż określony w warunkach wymienionych powyżej, jeżeli rekonstytucję przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -25°C do -10°C.

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o poj. 10 ml typu I z przezroczystego szkła, z aluminiowym kapslem i gumowym korkiem butylowym.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku i nieużyty produkt musi zostać odpowiednio usunięty. Pacjentowi należy zapewnić jałową wodę do wstrzykiwań, strzykawki, końcówki igły i waciki nasączone alkoholem.

Rekonstytucja

Przed użyciem lek NULIBRY należy odtworzyć w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Odtworzonym lekiem NULIBRY nie należy wstrząsać ani nie należy go podgrzewać. W trakcie przygotowywania leku należy stosować techniki aseptyczne i przestrzegać niniejszych instrukcji:

1. Należy określić całkowitą dawkę, liczbę potrzebnych fiolek i całkowitą objętość odtworzonej dawki w oparciu o masę ciała pacjenta i przepisaną dawkę. Objętości dawek mogą mieścić się w zakresie od 0,4 ml w przypadku wcześniaków o masie ciała wynoszącej 2 kg (0,40 mg/kg/dobę) do 23,7 ml w przypadku osób dorosłych o masie ciała wynoszącej 50 kg (0,90 mg/kg/dobę). Patrz punkt 4.2. Liczbę fiolek do rekonstytucji określa się na podstawie dawki pacjenta podzielonej przez 9,5 mg/fiolkę (zawartość jednej fiołki). Jeżeli obliczona liczba fiolek jest ułamkiem, należy ją zaokrąglić w górę do najbliższej liczby całkowitej.
2. Należy wyjąć z zamrażarki wymaganą liczbę fiolek, aby umożliwić im osiągnięcie temperatury pokojowej (delikatnie przesuwając każdą fiolkę między dłońmi przez 3 do 5 minut [nie wstrząsać] lub pozostawiając je w temperaturze pokojowej na około 30 minut).
3. Każdą wymaganą fiolkę z lekiem NULIBRY należy odtworzyć w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić, wstrzykując powoli 5 ml wody do wstrzykiwań, po wewnętrznej stronie ścianki każdej fiołki. Należy delikatnie zamieszać fiolkę okrężnym ruchem, dopóki proszek całkowicie się nie rozpuści. Nie wolno wstrząsać fiołki. Po rekonstytucji ostateczne stężenie odtworzonego roztworu NULIBRY wynosi 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Należy podawać wyłącznie objętość roztworu odpowiadającą zalecanej dawce.
4. Odtworzony produkt leczniczy NULIBRY jest roztworem przezroczystym i bezbarwnym do białego. Przed podaniem produkt leczniczy NULIBRY należy sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie wolno stosować produktu leczniczego NULIBRY w przypadku obecności cząstek stałych, lub jeśli roztwór jest przebarwiony.
5. Należy podać całą odtworzoną dawkę.

Jeśli odtworzony lek NULIBRY jest przechowywany w lodówce, przed podaniem należy odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową, delikatnie przesuwając każdą fiolkę między dłońmi przez 3 do 5 minut (nie wstrząsać) lub pozostawiając go w temperaturze pokojowej na około 30 minut.

Podanie

Produkt leczniczy NULIBRY jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel medyczny. Jeżeli członek fachowego personelu medycznego uzna to za stosowne, produkt leczniczy NULIBRY może być podawany w domu przez opiekuna pacjenta (patrz punkt 4.2). W przypadku możliwości podawania produktu leczniczego NULIBRY przez opiekuna/pacjenta, opiekun/pacjent musi uważnie przeczytać szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, podawania, przechowywania i usuwania produktu leczniczego NULIBRY.

Produkt leczniczy NULIBRY jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego. Produkt leczniczy NULIBRY należy podawać przez rurki niezawierające ftalanu di(2-etyloheksylu) (DEHP), z filtrem o średnicy porów 0,2 mikrona. Nie wolno mieszać produktu leczniczego NULIBRY z innymi produktami leczniczymi (należy pamiętać, że produkt leczniczy NULIBRY jest rozpuszczany

w sterylnej wodzie do wstrzykiwań). Produktu leczniczego NULIBRY nie wolno podawać w postaci infuzji z innymi produktami leczniczymi.

Produkt leczniczy NULIBRY podawany jest za pomocą pompy strzykawkowej z prędkością 1,5 ml na minutę.

Objętość dawki poniżej 2 ml może wymagać podania za pomocą strzykawki przez powolne dożylnie wstrzyknięcie.

Podawanie produktu leczniczego NULIBRY należy zakończyć w ciągu 4 godzin od rekonstytucji.

Usuwanie produktu leczniczego i elementów pomocniczych

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, w tym materiały użyte do jego rekonstytucji i podania, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1684/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15-09-2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego NULIBRY na rynek w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny (ang. *Marketing Authorisation Holder*, MAH) musi ustalić z właściwym krajowym organem rejestracyjnym treść oraz format materiału edukacyjnego, w tym nośniki komunikacyjne, sposoby dystrybucji oraz inne aspekty programu.

Materiał edukacyjny ma na celu ograniczenie błędów w stosowaniu leku do minimum.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym wprowadzono produkt leczniczy NULIBRY do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie, w przypadku których oczekuje się, że będą stosować produkt leczniczy NULIBRY w domu, otrzymają od fachowego personelu medycznego następujące materiały edukacyjne:

- Instrukcja użytkowania
- Dzienniczek dotyczący wlewów

Instrukcja użytkowania:

- ważne informacje, które pacjent/opiekun powinien znać przed przygotowaniem i podaniem produktu leczniczego NULIBRY;
- instrukcje dotyczące czasu, przez który należy podawać produkt;
- opis rozcieńczalnika do rekonstytucji;
- czas podawania wymagany po rekonstytucji;
- szczegółowe instrukcje (z treściami wizualnymi dla większości kroków, krojem pisma i białym obszarem).

Dzienniczek dotyczący wlewów:

- Powinien również służyć jako narzędzie komunikacji między lekarzem, pacjentem i opiekunem w celu kontrolowania bezpieczeństwa stosowania i dodatkowych działań w celu minimalizacji ryzyka.
- Dokument ten będzie zawierał następujące treści:
 - numery do kontaktu w nagłych wypadkach;
 - przepisaną dawkę i schemat dawkowania zalecany przez lekarza prowadzącego;
 - rejestr podawania leku przez opiekuna, uwzględniający daty, podane dawki, zdarzenia niepożądane, błędy w stosowaniu leku oraz powikłania związane z podawaniem leku w warunkach domowych.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu zapewnienia odpowiedniej kontroli bezpieczeństwa i skuteczności leku Nulibry stosowanego w leczeniu pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenu (ang. <i>molybdenum cofactor deficiency</i> , MoCD) typu A podmiot odpowiedzialny będzie co roku składał informacje aktualizacyjne dotyczące ewentualnych nowych danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności produktu Nulibry.	Raz na rok (wraz z ponowną coroczną oceną).
Nieinterwencyjne badanie prowadzone po dopuszczeniu do obrotu: w celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Nulibry podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić i złożyć wyniki obserwacyjnego, prospektywnego badania z udziałem pacjentów z niedoborem kofaktora molibdenu (ang. <i>molybdenum cofactor deficiency</i> , MoCD) typu A leczonych produktem Nulibry.	Raz na rok (wraz z ponowną coroczną oceną).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NULIBRY 9,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
fosdenopteryna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera dwuwodny bromowodorek fosdenopteryny, co odpowiada 9,5 mg fosdenopteryny. Po rekonstytucji w 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań każdy ml koncentratu zawiera dwuwodny bromowodorek fosdenopteryny odpowiadający 1,9 mg fosdenopteryny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas askorbinowy, mannitol, sacharoza, kwas solny, sodu wodorotlenek.
W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka załączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA (DROGI PODANIA)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w zamrażarce, w temperaturze od -25°C do -10°C
W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

TMC Pharma (EU) Ltd

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1684/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NULIBRY 9,5 mg proszek do wstrzykiwań
fosdenopteryna
Podanie dożylnie po rekonstytucji

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rekonstytucji

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

9,5 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

NULIBRY 9,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. fosdenopteryna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek NULIBRY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NULIBRY
3. Jak stosować lek NULIBRY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NULIBRY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek NULIBRY i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek NULIBRY

Lek NULIBRY zawiera substancję czynną fosdenopterynę.

Lek NULIBRY jest podawany osobom z chorobą genetyczną nazywaną niedoborem kofaktora molibdenowego (ang. molybdenum cofactor deficiency, MoCD) typu A. Jest on podawany, gdy lekarze podejrzewają, że u danej osoby może występować MoCD typu A. W przypadku potwierdzenia MoCD typu A w badaniach genetycznych podawanie leku należy kontynuować przez całe życie pacjenta.

Co to jest niedobór kofaktora molibdenowego (MoCD) typu A.

MoCD typu A jest rzadką wrodzoną wadą naturalnych procesów chemicznych potrzebnych do funkcjonowania organizmu (metabolizmu). Objawy tej choroby genetycznej pojawiają się zazwyczaj tuż po urodzeniu i obejmują problemy z karmieniem i drgawki. Inne objawy to obniżenie świadomości lub reakcji na bodźce środowiskowe, nasilenie reakcji zaskoczenia na nagłe zdarzenie, osłabienie lub sztywność mięśni.

MoCD typu A jest wynikiem błędu w genie o nazwie MOCS1. Uniemożliwia on wytwarzanie przez organizm niezbędnej substancji o nazwie cykliczny monofosforan pyranopteryny. W przypadku braku tej substancji niektóre związki (siarczyny) utworzone w organizmie nie mogą ulec rozkładowi. Związki te są toksyczne dla mózgu i mogą mieć negatywny wpływ na rozwój lub opóźniać rozwój dziecka.

Jak działa lek NULIBRY

Lek NULIBRY dostarcza brakującą substancję, która jest potrzebna do rozkładu szkodliwych siarczynów.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NULIBRY

Kiedy nie stosować leku NULIBRY

- jeśli pacjent ma uczulenie na fosdenopterynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku NULIBRY należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

U pacjentów stosujących lek NULIBRY może wystąpić wrażliwość na bezpośrednie światło słoneczne i światło ultrafioletowe. Podczas leczenia fosdenopteryną pacjenci powinni unikać narażenia na światło słoneczne i nakładać krem przeciwsłoneczny oraz nosić odzież ochronną i okulary przeciwsłoneczne podczas narażenia na działanie promieni słonecznych. Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi wysypka, zaczerwienienie albo pęcherze na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, bądź pieczenie skóry.

Ze względu na konieczność stosowania filtrów przeciwsłonecznych i odzieży chroniącej przed promieniami słonecznymi lekarz może w razie konieczności przepisać dodatkowo witaminę D.

Lek NULIBRY a inne leki

Jest mało prawdopodobne, aby lek NULIBRY miał wpływ na działanie innych leków lub aby inne leki miały wpływ na jego działanie. Należy jednak powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek NULIBRY zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek NULIBRY

Sposób podawania leku NULIBRY

Lek NULIBRY jest wstrzykiwany do żyły przez cewnik.

Lekarz doświadczony w leczeniu wrodzonych błędów metabolizmu rozpocznie i będzie nadzorować leczenie lekiem NULIBRY.

Lek NULIBRY można podawać w domu. Przed pierwszym podaniem leku NULIBRY w domu lekarz lub pielęgniarka przeszkolą pacjenta/opiekunów w zakresie przygotowania i podawania dawki leku NULIBRY.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki. W razie wątpliwości dotyczących stosowania leku NULIBRY należy zwrócić się do lekarza.

Jaką ilość leku stosować

Dawka zależy od wieku i masy ciała dziecka. Dawkę należy podawać raz na dobę. Lekarz określi dawkę, jaką należy podawać.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku NULIBRY

W razie podejrzenia, że przyjęto większą niż przepisana dawkę leku NULIBRY, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Pominięcie zastosowania leku NULIBRY.

W razie pominięcia dawki leku NULIBRY należy jak najszybciej podać pominiętą dawkę. Odczekać co najmniej 6 godzin przed podaniem kolejnej dawki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę o wystąpieniu któregośkolwiek z wymienionych działań niepożądanych lub zaobserwowaniu jakichkolwiek działań niepożądanych niewymienionych w niniejszej ulotce.

Następujące działania niepożądane są bardzo częste i są związane z zastosowaniem wyrobu do wstrzykiwań (cewnika), a nie leku. Mogą one występować u więcej niż 1 na 10 osób:

- Problemy związane z cewnikiem, takie jak ból, wysięk, zaczerwienienie lub stan zapalny

Powikłania związane z cewnikiem

Pacjentowi zostanie założony wyrób do wstrzykiwań (cewnik). Służy on do wstrzykiwania leków do krwi. U pacjenta mogą wystąpić powikłania związane z cewnikiem. Proszę postępować zgodnie z otrzymanymi od lekarza lub pielęgniarki instrukcjami dotyczącymi postępowania z tym urządzeniem przed podaniem i po podaniu dawki leku NULIBRY.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać lek NULIBRY**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarta fiolka

Przechowywać w zamrażarce, w temperaturze -25°C do -10°C.

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

Przechowywanie odtworzonego (wymieszanego) leku NULIBRY

Odtworzony lek NULIBRY może być przechowywany w temperaturze pokojowej (15°C-25°C) lub w lodówce (2°C-8°C) przez okres do 4 godzin, z uwzględnieniem czasu potrzebnego do podania leku NULIBRY.

Jeśli odtworzony lek NULIBRY jest przechowywany w lodówce, należy odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową (delikatnie przesuwać każdą fiolkę między dłońmi przez 3 do 5 minut [nie wstrząsać] lub pozostawiając go w temperaturze pokojowej na około 30 minut) przed podaniem.

- Nie podgrzewać.
- Nie zamrażać leku NULIBRY po rekonstytucji.
- Nie wstrząsać.

Odtworzony roztwór musi być roztworem przejrzystym i bezbarwnym do bladożółtego. Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiekolwiek cząstki stałe lub jeśli roztwór zmieni barwę.

Leków ani odpadów, w tym materiałów wykorzystywanych do rekonstytucji i podawania, nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek NULIBRY

- Substancją czynną jest fosdenopteryna 9,5 mg. Każda fiolka zawiera dwuwodny bromowodorek fosdenopteryny, co odpowiada 9,5 mg fosdenopteryny.
- Pozostałe składniki to: kwas askorbinowy (E300), mannitol (E421), sacharoza, kwas solny (E507), sodu wodorotlenek (E524) (patrz punkt 2 „Lek NULIBRY zawiera sól”).

Jak wygląda lek NULIBRY i co zawiera opakowanie

Lek NULIBRY to biały do bladożółtego proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (proszek do wstrzykiwań).

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje dotyczące przygotowania i podawania leku NULIBRY:

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania leku NULIBRY.

Niniejszą instrukcję użycia należy przeczytać przed odtworzeniem (zmieszaniem) i podaniem dawki leku NULIBRY po raz pierwszy oraz po otrzymaniu każdego kolejnego zapasu leku NULIBRY. Informacje te nie zastępują rozmowy z lekarzem dziecka na temat stanu jego zdrowia oraz jego leczenia. W razie wątpliwości należy zawsze skonsultować się z lekarzem.

Przed pierwszym samodzielnym podaniem leku przez rodziców/opiekunów lekarz powinien pokazać rodzicom/opiekunom właściwy sposób przygotowania i podania dziecku przepisanej dawki leku NULIBRY.

Lek NULIBRY podawany jest dziecku do żyły (dożylnie) przez cewnik, który zostanie założony przez lekarza lub pielęgniarkę. Należy zawsze przestrzegać zaleceń lekarza lub pielęgniarki.

Ważne informacje, z którymi należy się zapoznać przed przygotowaniem i podaniem leku NULIBRY

- Dawka leku NULIBRY u dziecka zależy od jego wieku i masy ciała. Lekarz lub pielęgniarka określi ilość leku NULIBRY potrzebną dla każdej dawki podawanej dziecku. Ilość leku NULIBRY potrzebną dla każdej dawki i liczba fiolek potrzebnych do przygotowania każdej dawki może się zmieniać podczas każdej wizyty u lekarza. Dawka zostanie zmierzona jako liczba mililitrów (ml) roztworu, które należy podać.
- W przypadku podawania leku NULIBRY w domu przez pacjenta albo opiekuna lekarz lub pielęgniarka zasugeruje prowadzenie dzienniczka dotyczącego wlewów, obejmującego co najmniej:
 - datę przyjęcia każdej dawki leku NULIBRY;
 - liczbę fiolek użytych do przygotowania każdej dawki;
 - numer serii każdej użytej fiołki zawierającej lek NULIBRY;
 - całkowitą podaną ilość (liczbę mililitrów) leku NULIBRY;
 - godzinę rozpoczęcia oraz godzinę zakończenia podawania dawki leku
 - miejsce na zapisywanie zdarzeń niepożądanych, błędów w farmakoterapii oraz powikłań związanych z podawaniem produktu.

Należy pamiętać o aktualizowaniu tych informacji w momencie zmiany dawki. Karty dzienniczka dotyczącego wlewów należy przynosić ze sobą na każdą wizytę kontrolną u lekarza. Należy dopilnować, aby lekarz lub farmaceuta wypełnił następujące informacje w dzienniczku dotyczącym wlewów:

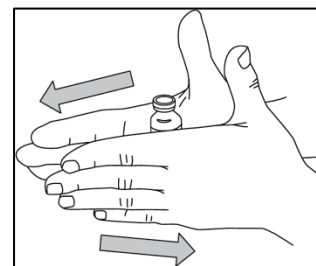
- dawka leku NULIBRY podana dziecku w mililitrach (ml);
 - liczba fiolek potrzebnych do przygotowania każdej dawki.
- Lek NULIBRY ma postać proszku w fiołce. Każdą fiołkę leku NULIBRY należy napęścić 5 ml jałowej wody do wstrzykiwań, w celu rozpuszczenia proszku i otrzymania roztworu przed użyciem.
Nie należy przygotowywać roztworu w niczym innym oprócz jałowej wody do wstrzykiwań.

Lek NULIBRY należy podać w ciągu 4 godzin od przygotowania roztworu. Przygotowany roztwór leku NULIBRY można przechowywać w temperaturze pokojowej lub w lodówce przez okres do 4 godzin z uwzględnieniem czasu potrzebnego do podania dawki. Jeśli przygotowana dawka leku NULIBRY nie zostanie podana w ciągu 4 godzin, należy wyrzucić cały przygotowany roztwór. Patrz punkt 5 ulotki dla pacjenta „**Jak przechowywać lek NULIBRY**”.

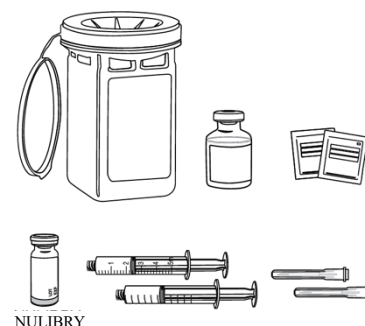
Przygotowanie do podania leku NULIBRY

Krok 1: Zgromadzić materiały • Należy używać czystej, płaskiej powierzchni roboczej. • Wyjąć z zamrażarki odpowiednią liczbę fiolek z lekiem NULIBRY, potrzebne do przygotowania dawki przepisanej dziecku. Do przygotowania całkowitej ilości potrzebnej dla	
--	--

1 dawki może być potrzebna więcej niż 1 fiolka. Odczekać, aż fiolki z lekiem NULIBRY osiągną temperaturę pokojową. Można to zrobić, przesuając każdą fiolkę delikatnie pomiędzy dłońmi przez 3 do 5 minut, jak pokazano na ilustracji, lub pozostawiając fiolki w temperaturze pokojowej przez około 30 minut.



- Zgromadzić materiały potrzebne do przygotowania i podania dawki leku NULIBRY:
 - 1 fiolka jałowej wody do wstrzykiwań na każdą fiolkę leku NULIBRY, potrzebna do podania 1 dawki.
 - Sprawdzić datę ważności na fiolce leku NULIBRY. Nie używać fiolki po upływie terminu ważności.
 - Nie używać fiolki, jeśli nasadka typu flip-off na fiolce jest zepsuta lub jeśli jej brakuje.
 - 1 jałowa strzykawka o pojemności 5 ml na każdą fiolkę z lekiem NULIBRY, potrzebna do podania 1 dawki, w celu przygotowania leku NULIBRY w jałowej wodzie do wstrzykiwań
 - druga jałowa strzykawka o pojemności wystarczającej do pomieszczenia całkowitej ilości leku NULIBRY, potrzebna do podania jednej dawki. Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta powinni poinformować o wielkości i rodzaju strzykawki.
 - jałowe igły (zalecany rozmiar 18 G),
 - waciki nasączone alkoholem,
 - rękawiczki, jeśli lekarz lub pielęgniarka zalecili noszenie rękawiczek podczas przygotowywania i podawania leku NULIBRY,
 - 1 zestaw do podawania dożylnego wymagający określonych rurek [rurki niezawierające ftalanu di(2-etyloheksylu) (DEHP) z filtrem o średnicy porów 0,2 mikrona],
 - 1 pompa infuzyjna, stosowana w celu podania dawki leku NULIBRY zgodnie z zaleceniami lekarza,
 - inne materiały, jeśli zostały zalecone przez lekarza w celu zapewnienia właściwej pielęgnacji założonego dziecka cewnika dożylnego przed podaniem i po podaniu dawki leku NULIBRY,
 - wszelkie inne materiały dostarczone przez farmaceutę, służące do wyrzucenia leków, które nie są już używane. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.



Krok 2: Umyć ręce

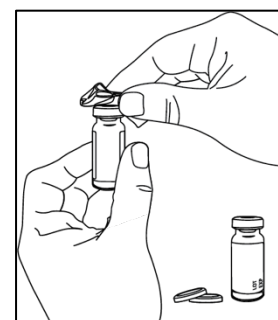
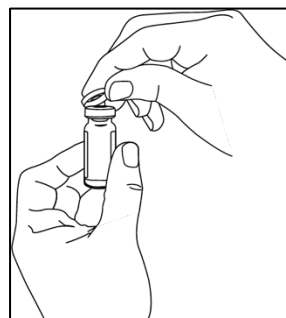
- Umyć ręce wodą z mydłem. Użyć czystego ręcznika, aby osuszyć ręce lub poczekać, aż wyschną.
- Jeśli rodzic/opiekun został poproszony o noszenie rękawiczek w celu przygotowania i podania leku NULIBRY, należy je teraz założyć.

Krok 3: Przygotowanie fiolki

- Zdjąć zatyczkę z każdej potrzebnej fiolki z jałową wodą do wstrzykiwań.

- Wyczyścić gumowy korek każdej fiolki za pomocą wacika nasączonego alkoholem i pozostawić do wyschnięcia. Nie dmuchać na korek, aby szybciej go wysuszyć.

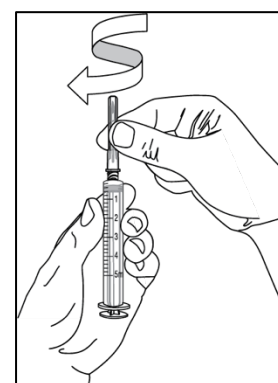
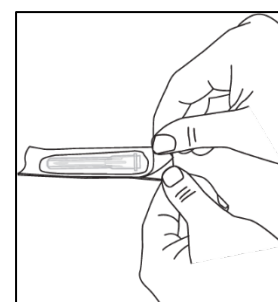
Uwaga: W przypadku dotknięcia korka fiolki należy go ponownie wyczyścić wacikiem nasączonym alkoholem.



Krok 4: Przygotować strzykawkę, która zostanie użyta do pobierania jałowej wody do wstrzykiwań

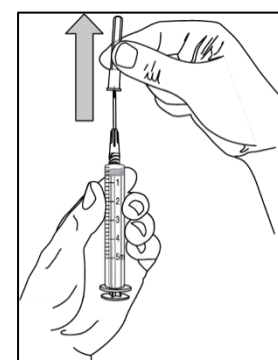
- Otworzyć opakowanie zawierające igłę. **Nie należy** jeszcze zdejmować nasadki osłaniającej igłę.

- Otworzyć opakowanie zawierające strzykawkę o pojemności 5 ml. Nałożyć igłę na końcówkę strzykawki, nakręcając ją w kierunku wskazanym strzałką, jak pokazano na rysunku. Igła i strzykawka mogą wyglądać inaczej niż pokazane.

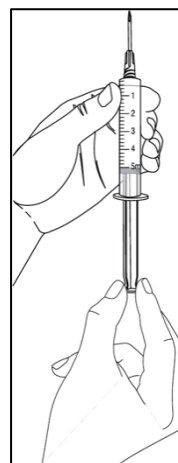


Krok 5: Napelnić strzykawkę jałową wodą do wstrzykiwań.

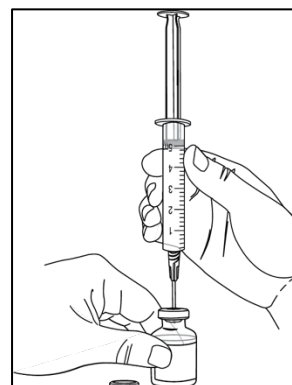
- Zdjąć nasadkę osłaniającą igłę, pociągając ją prostym ruchem. **Nie należy** dotykać igły ani dopuścić do jej kontaktu z jakąkolwiek powierzchnią.



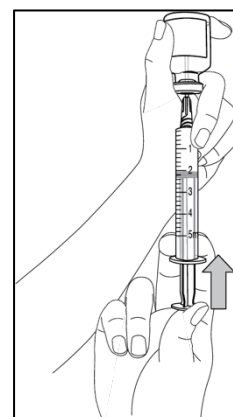
- Uchwycić korpus strzykawki jedną ręką. Drugą ręką odciągnąć tłok strzykawki tak, aby górna część tłoka znalazła się przy kresce wskazującej 5 ml na strzykawce.



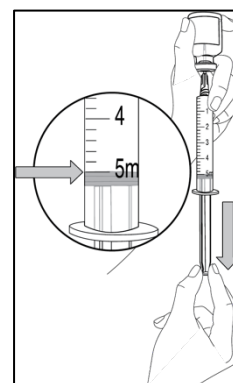
- Przytrzymać fiolkę jałowej wody do wstrzykiwań mocno na powierzchni roboczej i wprowadzić igłę do fiolki przez środkową część korka.



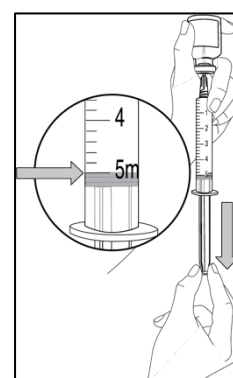
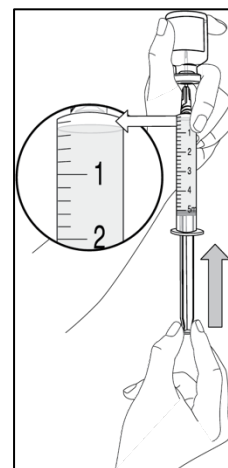
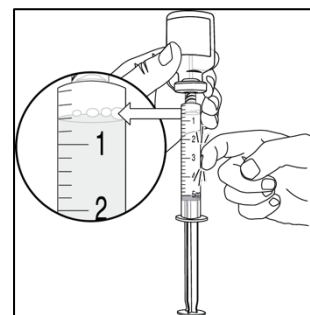
- Powoli obrócić fiolkę do góry dnem. Sprawdzić, czy końcówka igły nie znajduje się w wodzie. Następnie, nacisnąć tłok, aby wypchnąć całe powietrze ze strzykawki do fiolki.



- Następnie przesunąć igłę tak, aby końcówka znalazła się w wodzie. Powoli odciągnąć tłok strzykawki, aby napełnić ją 5 ml sterylnej wody do wstrzykiwań.



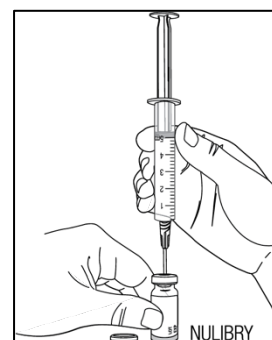
- Należy postukać strzykawkę palcami, dopóki pęcherzyki powietrza nie przesuną się do górnej części strzykawki, a następnie delikatnie nacisnąć tłok, aby wypchnąć powietrze ze strzykawki.



- Po usunięciu pęcherzyków powietrza sprawdzić strzykawkę, aby przed wyjęciem igły z fiolki upewnić się, że w strzykawce znajduje się 5 ml roztworu. Pobierać płyn do osiągnięcia objętości 5 ml. Nie stosować mniejszej ilości.

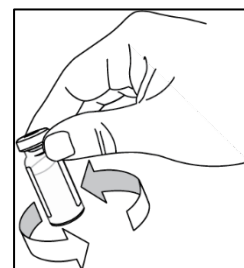
Krok 6: Odtworzyć lek NULIBRY

- Zerwać plastikową nasadkę z fiolki zawierającej produkt leczniczy NULIBRY.
- Przetrzeć gumowy korek fiolki z lekiem NULIBRY nowym wacikiem nasączonym alkoholem.
- Przytrzymać fiolkę z lekiem NULIBRY mocno na powierzchni roboczej. Wziąć strzykawkę z jałową wodą do wstrzykiwań i powoli wprowadzić igłę do środkowej części korka fiolki.
- Powoli wcisnąć tłok w dół do końca, aby wypchnąć jałową wodę do wstrzykiwań do fiolki. Następnie ostrożnie wyjąć igłę z fiolki. Natychmiast wyrzucić zużytą igłę i strzykawkę



zgodnie z zaleceniami farmaceuty, tak aby nikt nie doznał urazu. **Nie należy** ponownie nakładać nasadki osłaniającej igłę. Patrz punkt 5 „**Jak przechowywać lek NULIBRY**”.

- Delikatnie obracać fiolkę okrężnym ruchem, aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. **Nie wstrząsać** fiolką.



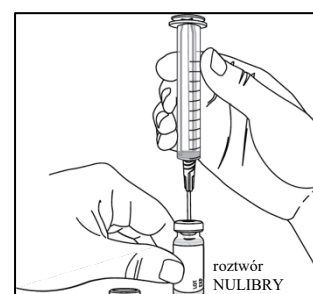
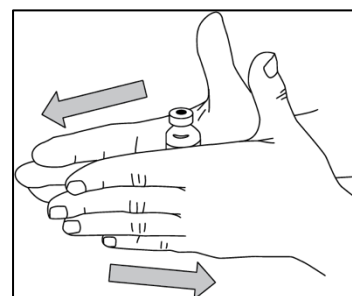
- **Należy powtórzyć kroki od 4 do 6, jeśli jest potrzebna więcej niż 1 fiołka leku NULIBRY w celu przygotowania dawki leku NULIBRY przepisanej dziecku.**
- **Użyć nowej strzykawki o pojemności 5 ml i nowej igły dla każdej fiołki leku NULIBRY.**

Uwaga: Po przygotowaniu roztwór leku NULIBRY powinien być przezroczysty i bezbarwny do bladożółtego.

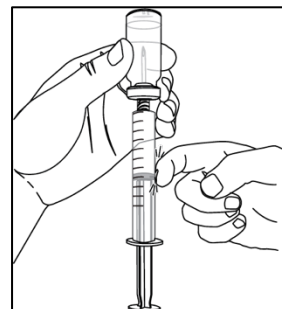
- **Nie** używać roztworu, jeżeli jest przebarwiony lub mętny lub jeśli zawiera cząstki stałe. Jeżeli roztwór jest przebarwiony lub mętny lub jeśli zawiera cząstki stałe:
 - **Nie należy** wyrzucać fiołki, ponieważ farmaceuta może poprosić o jej zwrot.
 - Należy poinformować o tym farmaceutę i poprosić o wymianę fiołki.

Krok 7: Przygotować strzykawkę z przepisaną dawką leku NULIBRY

- W przypadku przechowywania przygotowanego roztworu leku NULIBRY w lodówce, wyjąć fiołki z przygotowanym roztworem leku NULIBRY z lodówki i poczekać, aż osiągną temperaturę pokojową. Można to zrobić, przesuwając każdą fiołkę delikatnie pomiędzy dłońmi przez 3 do 5 minut, jak pokazano na ilustracji (nie wstrząsać), lub pozostawiając fiołki w temperaturze pokojowej przez około 30 minut.
- Otworzyć opakowanie zawierające nową jałową igłę. **Nie należy** jeszcze zdejmować nasadki osłaniającej igłę.
- Otworzyć opakowanie zawierające jałową strzykawkę jednorazowego użytku, która jest wystarczająco duża, aby pomieścić całą objętość leku NULIBRY potrzebną do podania jednej dawki. Nałożyć igłę do końcówki strzykawki, obracając ją. **Nie należy** jeszcze zdejmować nasadki osłaniającej igłę.
- Przetrzeć korek każdej fiołki zawierającej przygotowany lek NULIBRY nowym wacikiem nasączonym alkoholem.
- Zdjąć nasadkę osłaniającą igłę, pociągając ją prostym ruchem. **Nie należy** dotykać igły ani dopuścić do jej kontaktu z jakąkolwiek powierzchnią.
- Uchwycić strzykawkę jedną ręką. Wprowadzić igłę przez śródowną część fiołki z lekiem NULIBRY, a następnie powoli obrócić fiołkę do góry dnem.

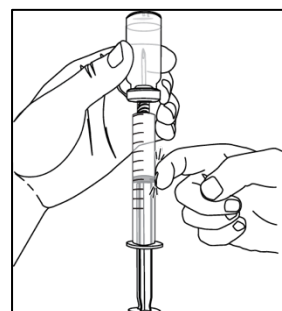
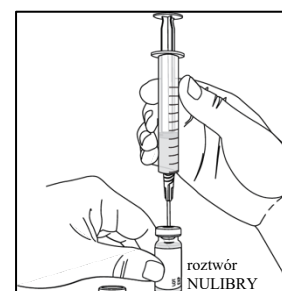


- Następnie przesunąć igłę tak, aby końcówka znalazła się w roztworze leku NULIBRY. Powoli odciągnąć tłok strzykawki, aby napełnić strzykawkę przepisaną dziecku ilością roztworu NULIBRY w ml.
- Usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki. Postukać w cylinder strzykawki, aby wszystkie pęcherzyki uniosły się do jej górnej części fiolki. Nacisnąć tłok, aby wypchnąć pęcherzyki powietrza z powrotem do fiolki. Sprawdzić, czy do strzykawki pobrano prawidłową ilość roztworu leku NULIBRY. W razie konieczności delikatnie pociągnąć za tłok, dopóki w strzykawce nie znajdzie się przepisana ilość roztworu leku NULIBRY.

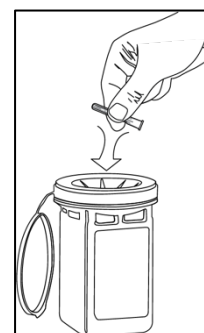
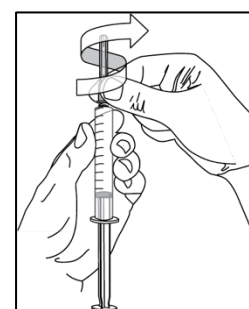
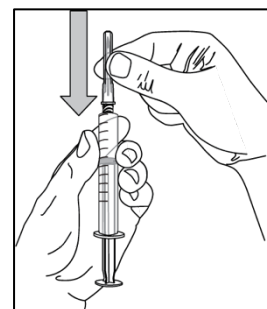
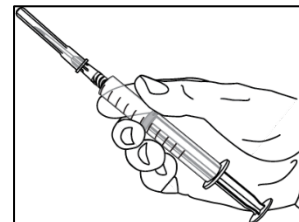
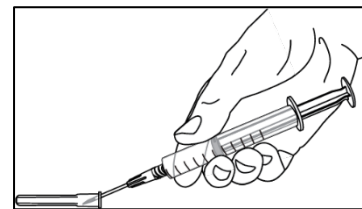


Postępować zgodnie z poniższymi krokami, jeśli do przygotowania łącznej ilości roztworu do przygotowania 1 dawki dobowej potrzebna jest więcej niż 1 fiolka z lekiem NULIBRY.

- Wyjąć igłę i strzykawkę z pierwszej fiolki z lekiem NULIBRY. Uchwycić strzykawkę jedną ręką. Wprowadzić igłę przez środkową część następnej fiolki z lekiem NULIBRY, a następnie powoli obrócić fiolkę do góry dnem.
- Następnie przesunąć igłę tak, aby końcówka znalazła się w roztworze leku NULIBRY. Powoli odciągnąć tłok strzykawki, aby napełnić strzykawkę przepisaną dziecku ilością roztworu NULIBRY w ml.
- Usunąć pęcherzyki powietrza ze strzykawki. Postukać w cylinder strzykawki, aby wszystkie pęcherzyki uniosły się do jej górnej części fiolki. Nacisnąć tłok, aby wypchnąć pęcherzyki powietrza z powrotem do fiolki. Następnie sprawdzić, czy do strzykawki pobrano przepisaną ilość roztworu leku NULIBRY. W razie konieczności delikatnie pociągnąć za tłok, dopóki w strzykawce nie znajdzie się cała przepisana ilość roztworu leku NULIBRY.
- Powtórzyć ten krok, jeśli są potrzebne dodatkowe fiolki leku NULIBRY w celu uzyskania dawki przepisanej dziecku.
- Po wyjęciu igły z ostatniej fiolki leku NULIBRY, wszystkie przygotowane dawki leku NULIBRY znajdują się w 1 strzykawce.



- Przed wyjęciem igły ze strzykawki założyć nasadkę osłaniającą igłę, umieszczając ją na płaskiej powierzchni i wsuwając igłę do nasadki, jak pokazano na rysunku. Jedną ręką przytrzymać strzykawkę i użyć igły, aby „złapać” nasadkę osłaniającą igłę. Gdy nasadka znajdzie się na igle, należy użyć drugiej ręki, aby zamocować nasadkę na kołnierzu igły.



- Zdjąć zakrytą igłę z końcówki strzykawki, obracając ją w kierunku wskazanym strzałką, jak pokazano na rysunku. **Nie należy** dotykać końcówki strzykawki po zdjęciu igły.
- Wyrzucić igłę w sposób zgodny z zaleceniami. Patrz punkt 5 „Jak przechowywać lek NULIBRY”.
- Wyrzucić zużytą fiolkę (zużyte fiolki) z lekiem NULIBRY po użyciu, nawet jeśli w fiolce pozostał lek zgodnie z zaleceniami farmaceuty. Fiolki nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki.
- Dawka leku NULIBRY jest teraz gotowa do podania dziecku.

Krok 8: Podanie dawki leku NULIBRY

- Lek NULIBRY podawany jest dziecku do żyły (dożylnie) przez cewnik założony przez lekarza.
- W przypadku podawania leku NULIBRY przez pompę infuzyjną wlew leku NULIBRY należy podawać z szybkością wlewu 1,5 ml na minutę.
- Jeżeli ilość (objętość) leku NULIBRY w ml, odpowiadająca przepisanej dziecku dawce, wyniesie mniej niż 2 ml, lekarz może zalecić podawanie leku NULIBRY przez powolne

wstrzyknięcie przy użyciu strzykawki. Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza, dotyczącymi podawania dziecku dawki leku NULIBRY przez powolne wstrzyknięcie. • Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza, dotyczącymi właściwej pielęgnacji cewnika dostępu dożylnego przed podaniem i po podaniu dawki leku NULIBRY.	
Krok 9: Rejestracja wstrzyknięcia Po podaniu każdej dawki leku NULIBRY należy zapisać informacje o dawce w dzienniczku dotyczącym wlewów. Patrz punkt niniejszej instrukcji obsługi, aby zapoznać się z „Ważnymi informacjami, z którymi należy się zapoznać przed przygotowaniem i podaniem leku NULIBRY.”	
Krok 10: Usuwanie Po wstrzyknięcie, w bezpieczny sposób wyrzucić cały niewykorzystany roztwór leku NULIBRY, strzykawkę z zestawem do wstrzyknięcia, fiolkę i inne odpady zgodnie z zaleceniami farmaceuty. Fiolki nie należy wyrzucać do domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.	