

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

NULIBRY 9,5 mg prášok na injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 12,5 mg dihydrát hydrobromidu fozdenopterínu, čo zodpovedá 9,5 mg fozdenopterínu.

Po rekonštitúcii s 5 ml sterilnej vody na injekcie každý ml roztoku obsahuje 1,9 mg fozdenopterínu (1,9 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Biely až svetložltý prášok.

Rekonštituovaný roztok má pH v rozmedzí 5 – 7, viskozitu 1,0 cSt a osmolaritu v rozmedzí 260 – 320 mOsmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

NULIBRY je indikovaný na liečbu pacientov s deficitom molybdénového kofaktora (molybdenum cofactor deficiency, MoCD) typu A.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

NULIBRY sa má podávať, iba ak má pacient potvrdenú genetickú diagnózu alebo predpokladanú diagnózu MoCD typu A.

Pacienti s predpokladanou diagnózou MoCD typu A musia absolvovať genetický test na potvrdenie diagnózy MoCD typu A. Podávanie lieku NULIBRY sa musí byť prerušiť, ak diagnóza MoCD typu A nie je potvrdená genetickým testovaním.

Liečbu liekom NULIBRY začne a bude sledovať v nemocnici zdravotnícky pracovník so skúsenosťami s liečbou vrodených porúch metabolizmu. NULIBRY je chronická substrátová substitučná liečba určená na dlhodobé používanie.

Dávkovanie

Pediatrická populácia mladšia ako 1 rok (podľa gestačného veku)

U pacientov mladších ako jeden rok sa odporúčaná dávka lieku NULIBRY titruje na základe gestačného veku.

U pacientov mladších ako 1 rok, ktorí sú predčasne narodení (gestačný vek < 37 týždňov), je odporúčaná počiatočná dávka lieku NULIBRY 0,40 mg/kg/deň podávaná intravenózne jedenkrát denne. Táto dávka sa má titrovať na cieľovú dávku 0,90 mg/kg/deň počas 3 mesiacov, ako je uvedené v Tabuľka 1

U pacientov mladších ako 1 rok, ktorí sú narodení v riadnom termíne (gestačný vek $\geq$ 37 týždňov), je odporúčaná počiatočná dávka lieku NULIBRY 0,55 mg/kg/deň podávaná intravenózne jedenkrát denne. Táto dávka sa má titrovať na cieľovú dávku 0,90 mg/kg/deň počas 3 mesiacov, ako je uvedené v Tabuľka 1.

Tabuľka 1 Počiatočná dávka a harmonogram titrácie NULIBRY u pacientov mladších ako jeden rok podľa gestačného veku

Harmonogram titrácie	Predčasne narodený novorodenec (gestačný vek nižší ako 37 týždňov)	Novorodenec v riadnom termíne pôrodu (gestačný vek 37 týždňov a viac)
Počiatočná dávka	0,40 mg/kg jedenkrát denne	0,55 mg/kg jedenkrát denne
Dávka v 1. mesiaci	0,70 mg/kg jedenkrát denne	0,75 mg/kg jedenkrát denne
Dávka v 3. mesiaci	0,90 mg/kg jedenkrát denne	0,90 mg/kg jedenkrát denne

Pediatrická populácia vo veku od 1 roka do menej ako 18 rokov a dospelí

Odporúčaná dávka lieku NULIBRY je 0,90 mg/kg (na základe skutočnej telesnej hmotnosti) podávaná intravenózne jedenkrát denne.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka, má sa podať čo najskôr. Ďalšia plánovaná dávka sa musí podať najmenej 6 hodín po podaní vynechanej dávky.

Spôsob podávania

NULIBRY je určený iba na intravenózne použitie.

NULIBRY je určený na podávanie infúziou rýchlosťou 1,5 ml/min po rekonštitúcii s 5 ml sterilnej vody na injekciu. Pri objemoch dávok nižších ako 2 ml sa môže vyžadovať pomalé intravenózne podanie striekačkou.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Ak to zdravotnícky pracovník považuje za vhodné, NULIBRY môže podávať v domácom prostredí opatrovateľ pacienta. Ak NULIBRY podáva opatrovateľ/pacient, musí si prečítať a starostlivo dodržiavať podrobné „Pokyny pre používateľa“ týkajúce sa prípravy, podávania, uchovávaní a likvidácie lieku NULIBRY, ktoré nájde v balení škatule.

Zdravotnícky pracovník má vypočítať a poskytnúť opatrovateľovi/pacientovi objem NULIBRY v mililitroch (ml) a počet injekčných liekoviek potrebný na každú dávku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Možná fotosenzitivita

Fotosenzitivita predstavuje možné riziko na základe klinických štúdií *in vitro* a *in vivo* u zvierat, pozri časť 5.3.

Pacienti liečení fozdenopterínom alebo ich opatrovatelia musia byť poučení, že sa pacienti musia vyhýbať priamemu slnečnému žiareniu a umelému UV žiareniu (t. j. UVA alebo UVB fototerapii) alebo ho musia minimalizovať a prijať preventívne opatrenia (napr. používať širokospektrálny ochranný krém s vysokým stupňom ochrany proti slnečnému žiareniu a nosiť oblečenie, pokrývku hlavy a slnečné okuliare, ktoré chránia pred slnečným žiarením). Opatrovatelia/pacienti musia byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u pacienta vyskytne vyrážka alebo ak spozorujú príznaky reakcií fotosenzitivity (sčervenanie, pocit pálenia kože, pľuzgiere). Lekári majú zvážiť dopĺňanie vitamínu D z dôvodu používania opaľovacích krémov a ochranných odevov a zodpovedajúcim spôsobom poradiť opatrovateľovi/pacientovi.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické liekové interakčné štúdie fozdenopterínu.

Pravdepodobnosť liekových interakcií s fozdenopterínom vyplývajúcich z metabolizmu a transportérov je minimálna a súbežné podávanie iných liekov pravdepodobne neovplyvní farmakokinetiku fozdenopterínu (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití fozdenopterínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

NULIBRY sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa fozdenopterín/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu liekom NULIBRY sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neuskutočnili sa klinické štúdie zamerané na fertilitu v prípade fozdenopterínu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

NULIBRY nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Nežiaduce reakcie na liek opísané v tejto časti boli hodnotené u 11 pacientov s MoCD typu A. Najčastejšími (> 20 %) nežiaducimi reakciami pozorovanými počas klinických skúšaní boli komplikácie súvisiace s pomôckou, ktoré sa pripisovali katétu, a nie fozdenopterínu. Žiadni pacienti nemuseli byť vyradení z liečby z dôvodu nežiaducich udalostí.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pozorované nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reaction, ADR) sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V Tabuľka 2 sa uvádzajú najčastejšie ADR, ktoré sa vyskytli u pacientov liečených liekom NULIBRY.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie hlásené podľa triedy orgánových systémov/preferovaného termínu a frekvencie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 10\%$)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Komplikácie súvisiace s pomôckou

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Komplikácie súvisiace s katétrom

U ôsmich z desiatich pacientov liečených liekom NULIBRY sa vyskytla najmenej jedna nežiaduca udalosť súvisiaca s pomôckou. K udalostiam hláseným u viac ako jedného pacienta patrili komplikácie súvisiace s pomôckou (7 pacientov), dislokácia pomôcky a infekcia v mieste zavedenia katétra (po 3 pacientoch) a extravazácia v mieste zavedenia katétra, bolesť v mieste zavedenia katétra, centrálna žilová katetrizácia, výtok z miesta zavedenia katétra, presakovanie z pomôcky, oklúzia pomôcky, bakterémia, sepsa a vaskulárna infekcia pomôckou (po 2 pacientoch).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Maximálna tolerovaná dávka lieku NULIBRY nebola stanovená a pre fozdenopterín nie je známa žiadna protilátka. V prípade, ak sa pacientovi podá vyššia než určená dávka lieku NULIBRY, odporúča sa časté monitorovanie vitálnych funkcií a klinického stavu po dobu minimálne 8 hodín po podaní dávky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné produkty pre zažívací trakt a metabolizmus, rôzne produkty pre zažívací trakt a metabolizmus; ATC kód: A16AX19

Mechanizmus účinku

Pacienti s MoCD typu A majú mutácie v géne Molybdenum Cofactor Synthesis 1 (MOCS1), čo vedie k nedostatočnej MOCS1A/B podmienenej syntéze intermediálneho substrátu, cPMP. Substrátová substitučná liečba liekom NULIBRY poskytuje exogénny zdroj cPMP, ktorý sa konvertuje na molybdopterin. Molybdopterin sa potom konvertuje na molybdénový kofaktor, ktorý je potrebný na aktiváciu enzýmov závislých od molybdénu vrátane sulfid oxidázy (SOX), enzýmu, ktorý znižuje hladiny neurotoxických sulfidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť NULIBRY a rcPMP bola hodnotená v kombinovanej analýze u 15 pacientov s geneticky potvrdeným MoCD typu A, ktorí užívali substrátovú substitučnú liečbu liekom NULIBRY a/alebo rcPMP, ktorý má rovnakú funkčnú skupinu ako fozdopterín a považuje sa za liečebný ekvivalent lieku NULIBRY.

Zo 15 liečených pacientov zahrnutých do kombinovanej analýzy bolo 47 % mužského pohlavia, 73 % belochov a 27 % Ázijčanov, pričom medián gestačného veku bol 39 týždňov (rozsah 35 až 41 týždňov). Medián veku pri genetickej diagnóze bol 4 dni u 15 pacientov a zahŕňal 6 pacientov s prenatálnou diagnózou.

Celkové prežívanie je uvedené v Tabuľka 3.

Tabuľka 3 Celkové prežívanie u pacientov s MoCD typu A liečených liekom NULIBRY alebo rcPMP

	NULIBRY (alebo rcPMP) (n = 15)
Počet úmrtí (%)	2 (13,3 %)
Kaplan-Meierova pravdepodobnosť prežitia	
1 rok	93 %
3 roky	86 %
Stredná hodnota dĺžky prežívania (mesiace) (medián; min.; max.)	73,2 (64,4; 0; 162)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; rcPMP = rekombinantný cPMP získaný z *Escherichia coli*.

Výsledky analýzy celkového prežívania sa porovnali s neliečenou kontrolnou skupinou s prirodzenou anamnézou. Celkovo sa prežívanie výrazne predĺžilo u pacientov, ktorí užívali NULIBRY, v porovnaní s neliečenou kontrolnou skupinou s prirodzenou anamnézou.

V porovnaní s neliečenou skupinou s prirodzenou anamnézou boli pacienti, ktorí užívali liek NULIBRY, s väčšou pravdepodobnosťou chodiaci, prijímali jedlo perorálne, priberali na hmotnosti, napredovali vo vývine a dosahovali obvod hlavy porovnateľný so svojimi vekovo zodpovedajúcimi rovesníkmi. Neurologické poškodenie, ku ktorému došlo pred liečbou, vrátane in utero, nie je reverzibilné.

Močové biomarkery MoCD

Liečba liekom NULIBRY viedla k zníženiu koncentrácií S-sulfocysteínu (SSC) v moči u pacientov s MoCD typu A a toto zníženie sa udržalo pri dlhodobej liečbe po dobu 48 mesiacov. Východisková hladina SSC v moči normalizovaná vzhľadom ku kreatinínu bola charakterizovaná u dvoch pacientov so strednou hodnotou 92,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Po liečbe liekom NULIBRY (n = 15) stredné hodnoty ($\pm$ štandardná odchýlka) hladín SSC v moči normalizované vzhľadom ku kreatinínu boli v rozmedzí od 12,9 ($\pm$ 7,3) do 8,6 ($\pm$ 5,8) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ od 3. mesiaca po poslednú návštevu.

Dospievajúca a dospelá populácia

K dispozícii sú obmedzené údaje u dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov a u dospelých.

Mimoriadne okolnosti

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika fozdenopterínu u zdravých dospelých účastníkov po jednorazovom intravenóznom podaní fozdenopterínu je zhrnutá v Tabuľka 4. Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie v priebehu času (AUC) a maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) fozdenopterínu sa zvyšovali približne proporcionálne so zvyšujúcimi sa dávkami.

Tabuľka 4 Stredné hodnoty (štandardná odchýlka) farmakokinetických parametrov po jednorazovej intravenózne dávke fozdenopterínu u zdravých účastníkov

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

¹ Dávky 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg a 0,68 mg/kg sú 0,08-, 0,27- a 0,76-násobkom odporúčanej maximálnej dávky v uvedenom poradí.

Distribúcia

Distribučný objem (Vd) fozdenopterínu bol približne 300 ml/kg. Väzba fozdenopterínu na plazmatické proteíny bola v rozsahu od 6 do 12 %.

Biotransformácia

Fozdenopterín sa metabolizuje prevažne neenzymatickými procesmi rozkladu na neaktívny oxidačný produkt endogénneho cPMP.

Preskúvanie novej liekovej interakcie

Potenciál liekových interakcií na základe interakcií cytochrómu P450 (CYP) a/alebo transportérov sa analyzovala v niekoľkých klinických štúdiách *in vitro*.

Fozdenopterín neinhibuje izoenzýmy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5 na základe testovania *in vitro* na ľudských pečenejých mikrozómoch. Pri týchto izoenzýmoch nastala nízka alebo žiadna priama inhibícia závislá od času alebo metabolizmu a hodnoty polovičnej maximálnej inhibičnej koncentrácie (IC_{50}) boli hlásené v rozsahu > 500 μ M. Fozdenopterín nepreukázal indukciu CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Liečba kultivovaných ľudských hepatocytov podávaním najviac 100 μ M fozdenopterínu spôsobila malé alebo žiadne zvýšenie hladín CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4 mRNA a aktivity enzýmov.

Fozdenopterín neinhibuje efluxné transportéry ani transportéry vychytávania. Inhibícia P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 (20 μ M), OAT3, MATE1 a MATE2-K (20 μ M) bola hlásená v rozsahu < 10 % pri 200 μ M, pričom cPMP preukázal miernu inhibíciu MATE2-K (25 %) a OAT1 (33 %) pri 200 μ M. Fozdenopterín nie je substrátom P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ani MATE2-K a je pravdepodobne slabým substrátom MATE1.

Eliminácia

Stredná hodnota celkového telesného klirensu (CL) fozdenopterínu bola v rozmedzí od 167 do 195 ml/h/kg. Stredná hodnota polčasu fozdenopterínu bola v rozmedzí od 1,2 do 1,7 hodiny.

Renálny klirens fozdenopterínu predstavuje približne 40 % celkového telesného klirensu.

Špecifické populácie

Neboli vykonané klinické štúdie na vyhodnotenie farmakokinetiky fozdenopterínu v špecifických populáciách pacientov na základe rasy, veku alebo prítomnosti poruchy funkcie obličiek alebo pečene. Vplyv poruchy funkcie obličiek a pečene na farmakokinetiku fozdenopterínu nie je známy.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti fozdenopterínu u pediatrických pacientov s MoCD typu A sú podobné ako u zdravých dospelých účastníkov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní u mláďat zvierat a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogenita

Neuskutočnili sa klinické štúdie fozdenopterínu zamerané na karcinogenitu.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Neuskutočnili sa klinické štúdie fozdenopterínu zamerané na reprodukčnú a vývojovú toxicitu.

Fototoxicita

Fozdenopterín bol fototoxický *in vitro* a *in vivo*. U potkanov boli po UV žiarení pozorované kožné reakcie (erytém, edém, šupinatenie a chrasty) a oftalmologické a histopatologické zmeny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina askorbová (E300)
Manitol (E421)
Sacharóza
Kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Po rekonštitúcii

Rekonštituovaný liek NULIBRY sa môže uchovávať pri izbovej teplote (15 °C až 25 °C) alebo v chladničke (2 °C až 8 °C) najviac 4 hodiny vrátane času infúzie. NULIBRY po rekonštitúcii nezmrazujte. Nepretrepávajte.

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania po dobu 4 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo 15 °C až 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek musí použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky priebežného uchovávania pred použitím je zodpovedný používateľ a zvyčajne nemá byť dlhší ako vyššie uvedené podmienky, pokiaľ sa rekonštitúcia vykonala v riadených a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávajúte v mrazničke pri teplote od –25 °C do –10 °C.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom kartónovom balení na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s hliníkovým zapečatením a butylovou gumovou zátkou.

Veľkosť balenia po 1 injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie a nadbytočný nepoužitý liek sa musí náležite zlikvidovať. Pacient má dostať sterilnú vodu na injekciu, striekačky, ihly a alkoholové tampóny.

Rekonštitúcia

NULIBRY sa musí pred použitím rekonštituovať s 5 ml sterilnej vody na injekcie. Rekonštituovaný liek NULIBRY sa nesmie pretrepávať ani zohrievať. Počas prípravy sa musí postupovať asepticky a musia sa dodržiavať tieto pokyny:

1. Musí sa určiť celková dávka, počet potrebných injekčných liekoviek a celkový objem rekonštituovanej dávky na základe telesnej hmotnosti pacienta a predpísanej dávky. Objemy dávok môžu byť v rozmedzí od 0,4 ml v prípade 2 kg predčasne narodeného novorodenca (0,40 mg/kg/deň) do 23,7 ml v prípade 50 kg dospeléj osoby (0,90 mg/kg/deň). Pozri časť 4.2. Počet injekčných liekoviek, ktoré je potrebné rekonštruovať, sa vypočíta vydelením pacientovej dávky dávkou 9,5 mg/injekčná liekovka (obsah jednej injekčnej liekovky). Ak je výsledný počet injekčných liekoviek desatinné číslo, zaokrúhli sa smerom nahor na najbližšie celé číslo.
2. Požadovaný počet injekčných liekoviek sa vyberie z mrazničky, aby dosiahli izbovú teplotu (jemným súľaním každej injekčnej liekovky medzi rukami po dobu 3 až 5 minút (nepretrepávajúte) alebo ponechaním voľne pri izbovej teplote po dobu približne 30 minút).
3. Každá potrebná injekčná liekovka NULIBRY sa musí rekonštituovať s 5 ml sterilnej vody na injekcie. Každá injekčná liekovka sa rekonštituuje pomalým vstrekaním 5 ml sterilnej vody na injekcie na vnútornú stenu príslušnej injekčnej liekovky. Injekčná liekovka sa musí opatrne a

plynule miešať krúživým pohybom, až kým sa prášok úplne nerozpustí. Injekčná liekovka sa nesmie pretrepávať. Po rekonštitúcii je výsledná koncentrácia rekonštituovaného roztoku NULIBRY 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Podat' sa má iba objem zodpovedajúci odporúčanej dávke.

4. Rekonštituovaný liek NULIBRY je číry a bezfarebný až svetložltý roztok. NULIBRY je potrebné pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nedošlo k zmene sfarbenia. NULIBRY sa nesmie použiť, ak sú prítomné častice alebo ak došlo k zmene sfarbenia roztoku.
5. Má sa podať celá rekonštituovaná dávka.

Ak sa rekonštituovaný liek NULIBRY uchováva v chladničke, nechajte ho pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu (jemným šúľaním každej injekčnej liekovky medzi rukami po dobu 3 až 5 minút (nepretrepávajte) alebo ponechaním voľne pri izbovej teplote po dobu približne 30 minút).

Podávanie

NULIBRY je určený na podávanie odborným zdravotníkom. Ak to odborný zdravotník považuje za vhodné, NULIBRY môže podávať v domácom prostredí opatrovateľ pacienta (pozri časť 4.2). Ak NULIBRY môže podávať opatrovateľ/pacient, musí si prečítať a starostlivo dodržiavať podrobné pokyny týkajúce sa prípravy, podávania, uchovávaní a likvidácie lieku NULIBRY.

NULIBRY je určený iba na intravenózne použitie. NULIBRY sa musí podávať cez hadičky bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) s 0,2 mikrónovým filtrom. NULIBRY sa nesmie miešať s inými liekmi (s tým, že NULIBRY sa rekonštituuje so sterilnou vodou na injekcie). NULIBRY sa nesmie podávať infúzne spolu s inými liekmi.

NULIBRY sa podáva striekačkovou infúznou pumpou rýchlosťou 1,5 ml za minútu.

Pri objemoch dávok nižších ako 2 ml sa môže vyžadovať pomalé intravenózne podávanie striekačkou.

Podanie lieku NULIBRY sa musí dokončiť do 4 hodín od rekonštitúcie.

Likvidácia lieku a pomocných komponentov

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku vrátane látok použitých na rekonštitúciu a podávanie sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1684/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15-09-2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku NULIBRY na trh v každom členskom štáte musí národný kompetentný úrad držiteľovi rozhodnutia o registrácii odsúhlasiť obsah a formát vzdelávacieho materiálu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Vzdelávací materiál má za cieľ minimalizovať chyby týkajúce sa liekov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je liek NULIBRY uvedený na trh, všetci pacienti/opatrovatelia, ktorí majú používať liek NULIBRY v domácom prostredí, dostali od zdravotníckeho pracovníka nasledujúci vzdelávací materiál:

- Pokyny týkajúce sa používania
- Denník na zaznamenávanie infúzií

Pokyny týkajúce sa používania:

- Dôležité informácie, ktoré pacient/opatrovateľ musí vedieť pred prípravou a podaním lieku NULIBRY;
- Pokyny týkajúce sa dĺžky podávania lieku;
- Popis riediaceho činidla na rekonštituovanie;
- Vyžadovaný čas podania po rekonštituovaní;
- Podrobne rozpísané pokyny (s obrázkami pri väčšine krokov, s typom písma a prázdnyimi miestami).

Denník na zaznamenávanie infúzií:

- Takisto má slúžiť ako komunikačný nástroj medzi lekárom, pacientom a opatrovateľom na sledovanie bezpečnosti a nastavbových opatrení na minimalizáciu rizika.
- Tento dokument bude obsahovať položky vrátane
 - kontaktných čísel pre núdzové prípady,
 - predpísanej dávky a schémy stanovenej ošetrovateľom,
 - záznamu opatrovateľa o podávaní lieku vrátane dátumov podaných dávok, nežiaducich udalostí, chýb týkajúcich sa liekov a komplikácií týkajúcich sa podávania v domácom prostredí.

E. OSOBNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom zabezpečiť adekvátne monitorovanie bezpečnosti a účinnosti lieku Nulibry na liečbu pacientov s deficitom molybdénového kofaktora (MoCD) typu A držiteľ rozhodnutia o registrácii každoročne predloží nové aktuálne informácie o bezpečnosti a účinnosti lieku Nulibry.	Každoročne (s prehodnotením po každom roku)
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť lieku Nulibry má držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky observačnej, prospektívnej klinickej štúdie u pacientov s deficitom molybdénového kofaktora (MoCD) typu A liečených liekom Nulibry.	Každoročne (s prehodnotením po každom roku)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

NULIBRY 9,5 mg prášok na injekčný roztok
fozdenopterín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje dihydrát hydrobromidu fozdenopterínu zodpovedajúci 9,5 mg fozdenopterínu. Po rekonštitúcii s 5 ml sterilnej vody na injekcie každý ml koncentrátu obsahuje dihydrát hydrobromidu fozdenopterínu zodpovedajúci 1,9 mg fozdenopterínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky: kyselina askorbová, manitol, sacharóza, kyselina chlorovodíková, hydroxid. **Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v mrazničke pri teplote –25 až –10 °C
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom kartónovom balení na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TMC Pharma (EU) Ltd

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1684/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Vyžaduje sa zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

NULIBRY 9,5 mg prášok na injekciu
fozdenopterín
Intravenózne použitie po rekonštitúcii

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

9,5 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

NULIBRY 9,5 mg prášok na injekčný roztok. fozdenopterín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie pre vás alebo pre vaše dieťa.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak vy alebo vaše dieťa spozorujete akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je NULIBRY a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete NULIBRY
3. Ako používať NULIBRY
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NULIBRY
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je NULIBRY a na čo sa používa

Čo je NULIBRY:

NULIBRY obsahuje účinnú látku fozdenopterín.

NULIBRY sa podáva osobám, ktoré majú genetické ochorenie nedostatok molybdenového kofaktora (MoCD) typu A. Podáva sa im vtedy, ak lekári majú podozrenie, že môžu mať MoCD typu A. Ak sa genetickým testom potvrdí MoCD typu A, liečba musí byť celoživotná.

Čo je nedostatok molybdenového kofaktora (MoCD) typu A

MoCD typu A je zriedkavá vrodená porucha prirodzených chemických procesov potrebných na fungovanie vášho tela (metabolizmu). Prejavy tohto genetického ochorenia sa zvyčajne vyskytnú krátko po narodení a patria medzi ne ťažkosti pri kŕmení a záchvaty. Ďalšími príznakmi sú znížené vnímanie okolia alebo znížená reakcia na okolie, zvýšené vyľakanie sa pri náhlej udalosti a slabosť alebo stuhnutosť svalov.

MoCD typu A je dôsledkom chyby v géne s názvom MOCS1. Telo si pri nej prestane vytvárať esenciálnu látku nazývanú cyklický pyranopterín monofosfát. Ak táto látka chýba, niektoré zlúčeniny (siričitany), ktoré sa tvoria v tele, sa nemôžu rozkladať. Tieto zlúčeniny pôsobia toxicky na mozog a môžu nepriaznivo ovplyvniť alebo spomaliť vývoj dieťaťa.

Ako účinkuje NULIBRY

NULIBRY dodáva chýbajúcu látku, ktorú vy alebo vaše dieťa potrebujete, aby sa v tele mohli rozkladať škodlivé siričitanové zlúčeniny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete NULIBRY

Nepoužívajte NULIBRY

- ak ste vy alebo vaše dieťa alergickí na fozdenopterín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať NULIBRY, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Pacienti, ktorí používajú NULIBRY, môžu začať byť citliví na priame slnečné svetlo a ultrafialové svetlo. Počas liečby fozdenopterínom sa pacienti nesmú vystavovať slnečnému žiareniu a pri vystavení sa slnečnému žiareniu musia používať ochranný krém, ochranný odev a slnečné okuliare. Povedzte to ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne vyrážka, sčervenanie alebo pľuzgiere na miestach na koži vystavených slnečnému žiareniu alebo ak vy alebo vaše dieťa máte pocit pálenia kože.

Vzhľadom na používanie opaľovacích krémov a ochranného odevu vám lekár môže podľa potreby predpísať dodatočný vitamín D.

Iné lieky a NULIBRY

Je nepravdepodobné, že by liek NULIBRY mal vplyv na iné lieky alebo že by ho ovplyvňovali iné lieky. Ak však vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

NULIBRY obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať NULIBRY

Ako sa podáva NULIBRY

NULIBRY sa podáva injekčne do žily katétrom.

Liečbu liekom NULIBRY začne a bude sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou vrodených porúch metabolizmu.

NULIBRY sa môže podávať v domácom prostredí. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás pred prvým podaním zaškolia, ako treba pripraviť liek a podať sebe alebo dieťaťu dávku NULIBRY.

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste vy alebo vaše dieťa istí, ako sa má používať NULIBRY, overte si to u svojho lekára.

Koľko lieku použiť

Dávka závisí od veku a telesnej hmotnosti vášho dieťaťa. Dávku bude potrebné podávať jedenkrát každý deň. Váš lekár vám vypočíta dávku, ktorú musíte podať.

Ak použijete viac NULIBRY, ako máte

Ak si myslíte, že vám alebo vášmu dieťaťu bolo podané väčšie množstvo NULIBRY, než je predpísané, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete podať dávku NULIBRY.

Ak vynecháte dávku NULIBRY, podajte vynechanú dávku čo najskôr. Ďalšiu dávku podajte najskôr po 6 hodinách.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Povedzte to ihneď svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa vyskytne ktorýkoľvek z vedľajších účinkov alebo ak spozorujete akýkoľvek vedľajší účinok, ktorý nie je uvedený v tejto písomnej informácii.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú veľmi časté a súvisia s injekčnou pomôckou (katétrom), nie liekom. Môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb:

- Ťažkosti súvisiace s katétrom, ako sú bolesť, výtok, sčervenanie alebo zápal

Komplikácie súvisiace s katétrom

Vy alebo vaše dieťa bude mať zavedenú injekčnú pomôcku (pomôcku v podobe katétra). Používa sa na injekčné podanie liekov do krvného obehu. U vás alebo vášho dieťaťa sa môžu vyskytnúť komplikácie súvisiace s katétrom. Dodržiavajte pokyny svojho lekára alebo zdravotnej sestry týkajúce sa starostlivosti o túto pomôcku pred podaním aj po podaní dávky NULIBRY.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak spozorujete akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať NULIBRY

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na označení injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorená injekčná liekovka

Uchovávať v mrazničke pri teplote –25 až –10 °C.

Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom kartónovom balení na ochranu pred svetlom.

Uchovávanie rekonštituovaného (zmiešaného) lieku NULIBRY

Rekonštituovaný liek NULIBRY sa môže uchovávať pri izbovej teplote (15 až 25 °C) alebo v chladničke (2 až 8 °C) najviac 4 hodiny vrátane času potrebného na podanie lieku NULIBRY.

Ak sa rekonštituovaný liek NULIBRY uchováva v chladničke, nechajte ho pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu (jemným šľaním každej injekčnej liekovky medzi rukami po dobu 3 až 5 minút (nepretrepávajte) alebo ponechaním voľne pri izbovej teplote po dobu približne 30 minút).

- Neohrievajte.
- NULIBRY po rekonštitúcii nezmrazujte.
- Nepretrepávajte.

Rekonštituovaný roztok musí byť číry a bezfarebný až svetložltý roztok. Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete v roztoku akékoľvek častice alebo zmenu sfarbenia.

Nelikvidujte lieky ani odpad vzniknutý z lieku vrátane látok použitých na rekonštitúciu a podávanie odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NULIBRY obsahuje

- Liečivo je 9,5 mg fozdenopterín. Každá injekčná liekovka obsahuje dihydrát hydrobromidu fozdenopterínu zodpovedajúci 9,5 mg fozdenopterínu.
- Ďalšie zložky sú: kyselina askorbová (E300), manitol (E421), sacharóza, kyselina chlorovodíková (E507), hydroxid sodný (E524) (pozri časť 2 „NULIBRY obsahuje sodík“).

Ako vyzerá NULIBRY a obsah balenia

NULIBRY je biely až svetložltý prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Každé balenie obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená pre prípravu a podávanie lieku NULIBRY:

Pokyny na prípravu a podávanie lieku NULIBRY.

Prečítajte si tieto pokyny pred rekonštitúciou (premiešaním) a prvým podaním dávky lieku NULIBRY, ako aj pred každým doplnením lieku NULIBRY. Tieto informácie nenahrádzajú rozhovor s lekárom o ochorení u vášho dieťaťa a jeho liečbe. Ak si nie ste istý, vždy sa poraďte so svojim lekárom.

Váš lekár vám má pred prvým použitím ukázať, ako treba správne pripraviť a podať vášmu dieťaťu predpísanú dávku lieku NULIBRY.

NULIBRY sa podáva dieťaťu do žily (intravenózne) pomôckou v podobe katétra, ktorý zavedie váš lekár alebo zdravotná sestra. Vždy dodržiavajte špecifické pokyny vášho lekára alebo zdravotnej sestry.

Dôležité informácie, ktoré musíte vedieť pred prípravou a podaním lieku NULIBRY

- Dávka lieku NULIBRY pre vaše dieťa závisí od jeho veku a telesnej hmotnosti. Váš lekár alebo zdravotná sestra vypočíta množstvo lieku NULIBRY, ktoré bude vaše dieťa potrebovať pri každej dávke. Množstvo lieku NULIBRY potrebné pri každej dávke a počet injekčných liekoviek potrebný na prípravu každej dávky sa môže pri každej návšteve u lekára zmeniť. Dávka sa určí ako počet mililitrov (ml) roztoku, ktorý je potrebné podať.
- Ak vy alebo opatrovateľ vášho dieťaťa podávate NULIBRY doma, váš lekár alebo zdravotná sestra vám odporučia viesť si denník na zaznamenávanie infúzií, v ktorom budú prinajmenšom aj nasledujúce údaje:
 - dátum podania každej dávky lieku NULIBRY
 - počet injekčných liekoviek použitý na prípravu každej dávky
 - číslo šarže každej použitej injekčnej liekovky NULIBRY
 - celkové množstvo (počet ml) lieku NULIBRY, ktoré bolo podané
 - čas začatia a skončenia podávania dávky
 - miesto vyhradené na zaznamenávanie nežiaducich udalostí, chýb týkajúcich sa lieku a komplikácií týkajúcich sa podávania

Tieto údaje musíte aktualizovať po každej zmene dávky. Na každú kontrolnú návštevu u lekára si prineste so sebou svoj denník na zaznamenávanie infúzií. Skontrolujte, či váš lekár alebo lekárnik vyplnil vo vašom denníku na zaznamenávanie infúzií nasledujúce údaje:

- dávka lieku NULIBRY vášho dieťaťa v mililitroch (ml)
- počet injekčných liekoviek potrebný na prípravu každej dávky
- NULIBRY sa dodáva vo forme prášku v injekčnej liekovke. Každá injekčná liekovka NULIBRY sa pred použitím musí pripraviť s 5 ml sterilnej vody na injekciu, v ktorej sa rozpustí prášok za vzniku roztoku.
Roztok pripravujte jedine so sterilnou vodou na injekcie.

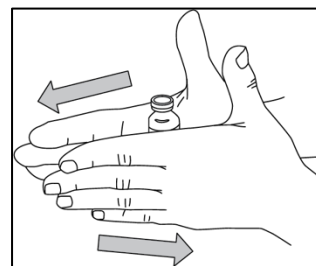
NULIBRY sa musí podať v priebehu 4 hodín po príprave roztoku. Pripravený roztok lieku NULIBRY môžete uchovávať pri izbovej teplote alebo v chladničke najviac 4 hodiny vrátane času potrebného na podanie dávky. Ak nepodáte pripravenú dávku lieku NULIBRY v priebehu 4 hodín, všetok roztok, ktorý ste pripravili, sa musí vyhodiť. Pozri časť 5 písomnej informácie pre používateľa „Ako uchovávať NULIBRY“.

Príprava na podanie lieku NULIBRY

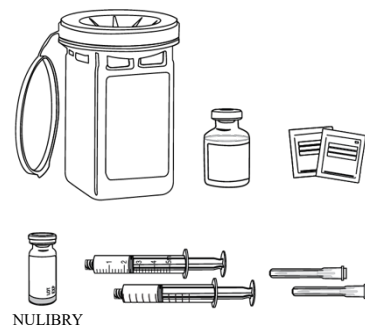
1. krok: Pripravte si potreby

- Použite čistú, rovnú pracovnú plochu.
- Vyberte z mrazničky správny počet injekčných liekoviek NULIBRY potrebné na prípravu dávky predpísanej vášmu dieťaťu. Na prípravu celého množstva potrebného na 1 dávku môžete potrebovať viac ako 1 injekčnú liekovku. Nechajte injekčné liekovky NULIBRY dosiahnuť izbovú teplotu. Dá sa to urobiť opatrným kotúľaním každej injekčnej liekovky

medzi dvoma dlaňami po dobu 3 až 5 minút, ako je znázornené, alebo ponechaním injekčných liekoviek voľne pri izbovej teplote približne 30 minút.



- Pripravte si potreby na prípravu a podanie dávky lieku NULIBRY:
 - 1 injekčná liekovka so sterilnou vodou na injekciu ku každej injekčnej liekovke lieku NULIBRY potrebnej na 1 dávku.
 - Skontrolujte dátum expirácie uvedený na injekčnej liekovke NULIBRY. Nepoužívajte injekčnú liekovku po uplynutí dátumu expirácie.
 - Nepoužívajte injekčnú liekovku, ak je odklápací uzáver na injekčnej liekovke zlomený alebo ak chýba.
 - 1 sterilná 5 ml striekačka ku každej injekčnej liekovke lieku NULIBRY potrebnej na 1 dávku použitú na prípravu lieku NULIBRY so sterilnou vodou na injekciu
 - Druhá sterilná striekačka dostatočne veľká na to, aby sa do nej vmestilo celé množstvo lieku NULIBRY potrebné na jednu dávku. Váš lekár, zdravotná sestra alebo lekárnik vám má povedať, akú veľkosť a druh striekačky máte použiť.
 - Sterilné ihly (odporúča sa veľkosť 18)
 - Tampóny namočené v alkohole
 - Rukavice, ak vás lekár alebo zdravotná sestra poučili, že pri príprave a podávaní lieku NULIBRY máte používať rukavice
 - 1 súprava na intravenózne podanie vyžadujúca špecifické hadičky [hadičky bez obsahu di(2-etylhexyl)ftalátu (DEHP) s 0,2 mikrónovým filtrom]
 - 1 infúzna pumpa na podanie dávky lieku NULIBRY podľa pokynov lekára
 - Iné materiály, ak ich odporučí lekár na správnu starostlivosť o pomôcku, ktorú má vaše dieťať a v podobe intravenózneho katétra, pred podaním a po podaní dávky lieku NULIBRY
 - Všetky ostatné materiály, ktoré dostanete od vášho lekárnika na likvidáciu liekov, ktoré už nepoužívate. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.



2. krok: Umyte si ruky

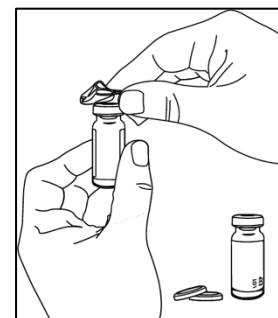
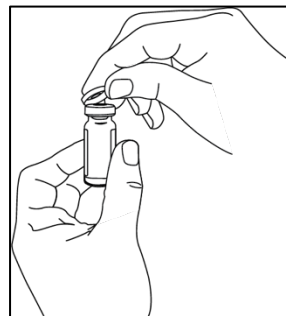
- Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou. Osušte si ich čistým uterákom alebo ich nechajte vyschnúť na vzduchu.
- Ak ste dostali pokyny, že pri príprave a podaní lieku NULIBRY máte používať rukavice, natiahnite si ich v tomto kroku.

3. krok: Pripravte si injekčné liekovky

- Z každej injekčnej liekovky so sterilnou vodou na injekciu odklopte uzáver.

- Gumovú zátku na každej injekčnej liekovke očistite alkoholovým tampónom a nechajte vyschnúť na vzduchu. Nefúkajte na zátku, aby sa rýchlejšie vysušila.

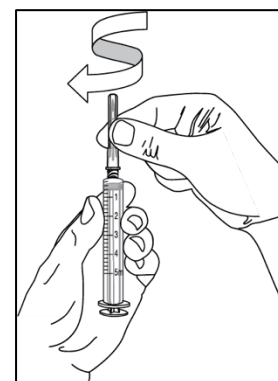
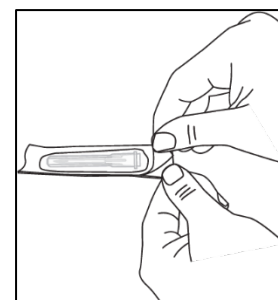
Poznámka: Ak sa dotknete zátky injekčnej liekovky, znova ju musíte očistiť alkoholovým tampónom.



4. krok: Pripravte si striekačku na naplnenie sterilnou vodou na injekciu

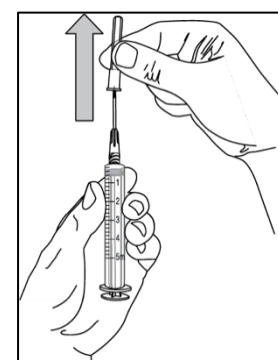
- Otvorte obal, ktorý obsahuje ihlu. Kryt ihly zatiaľ **neodstraňujte**.

- Otvorte obal, ktorý obsahuje 5 ml striekačku. Ihlu pripevnite k hrotu striekačky naskrutkovaním, pričom ju otáčajte v smere šípky, ako je znázornené. Ihla a striekačka, ktorú použijete, môže vyzerat' inak, ako je zobrazené.

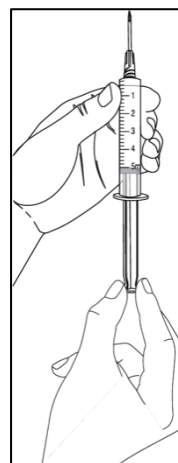


5. krok: Striekačku naplňte sterilnou vodou na injekciu

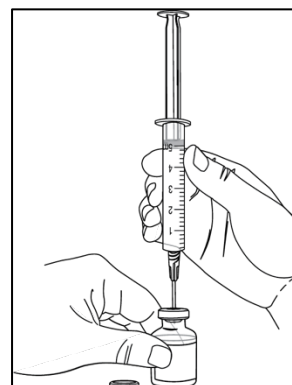
- Odstráňte kryt ihly potiahnutím rovným smerom. **Nedotýkajte** sa ihly, a takisto sa ihlou ničoho nedotýkajte.



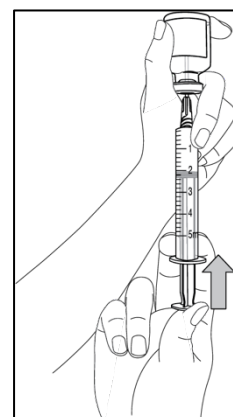
- Držte telo injekčnej striekačky v jednej ruke. Druhou rukou vyťahujte piest striekačky, až kým horná časť piestu nedosiahne rysku 5 ml na striekačke.



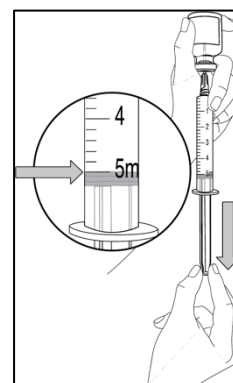
- Držte injekčnú liekovku so sterilnou vodou na injekciu položenú pevne na pracovnej ploche a vpichnete ihlu cez stred zátky injekčnej liekovky.



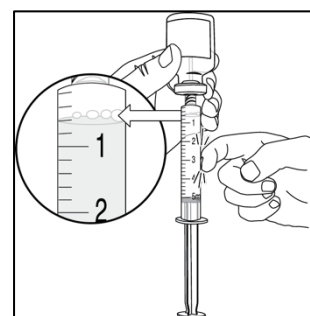
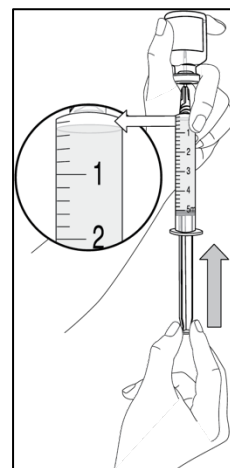
- Injekčnú liekovku pomaly obráťte hore dnom. Skontrolujte, či hrot ihly nie je ponorený vo vode. Potom zatlačte piest nahor, aby ste vytlačili všetok vzduch zo striekačky do injekčnej liekovky.



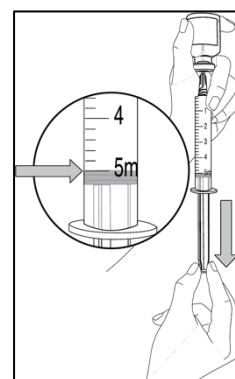
- Potom posuňte ihlu tak, aby sa hrot ihly nachádzal vo vode. Pomaly ťahajte piest striekačky a odoberte do striekačky 5 ml sterilnej vody na injekciu.



- Prstami poklepte po striekačke, aby všetky vzduchové bubliny v striekačke vystúpili nahor, potom opatrne zatlačte piest, aby ste vytlačil vzduch von zo striekačky.

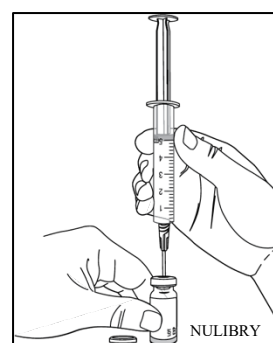


- Po odstránení vzduchových bublín ešte pred vytiahnutím ihly z injekčnej liekovky skontrolujte, či je v striekačke 5 ml roztoku. Pokračujte v naberaní tekutiny, kým nedosiahnete 5 ml. Nepoužívajte menej.



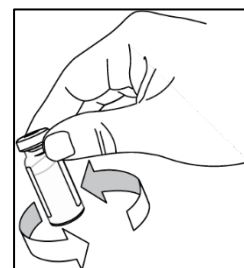
6. krok: Rekonštituuje NULIBRY

- Odklopte uzáver na injekčnej liekovke NULIBRY.
- Gumovú zátku na injekčnej liekovke NULIBRY očistite novým alkoholovým tampónom.
- Držte injekčnú liekovku NULIBRY položenú pevne na pracovnej ploche. Uchopte striekačku so sterilnou vodou na injekciu a ihlu pomaly vpichnete cez stred zátky injekčnej liekovky.
- Pomaly zatlačte piest až úplne na koniec, aby ste vytlačili sterilnú vodu na injekciu do injekčnej liekovky. Potom opatrne vytiahnite ihlu z injekčnej liekovky. Použitú ihlu a striekačku ihneď zlikvidujte podľa pokynov, ktoré ste dostali



od lekárnik, aby sa nikto neporanil. V žiadnom prípade **nenasadzujte** kryt späť na ihlu. Pozri časť 5 „**Ako uchovávať NULIBRY**“

- Obsah injekčnej liekovky opatrne a plynule premiešajte krúživým pohybom, až kým sa prášok úplne nerozpustí. **Nepretrepávajte** injekčnú liekovku.



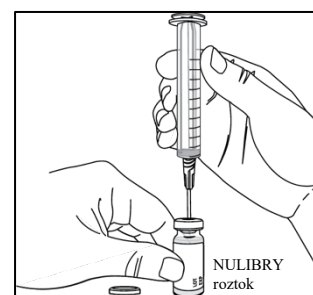
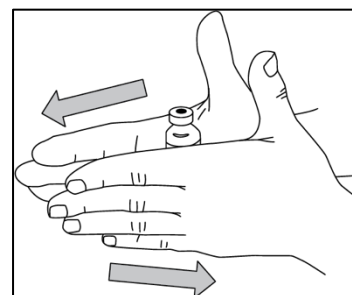
- **Ak je na prípravu dávky lieku NULIBRY predpísanej vášmu dieťaťu potrebná viac ako 1 injekčná liekovka NULIBRY, zopakujte 4. až 6. krok.**
- **Pri každej injekčnej liekovke NULIBRY použite novú 5 ml striekačku a novú ihlu.**

Poznámka: Pripravený roztok NULIBRY musí byť číry a bezfarebný až svetložltý.

- **Nepoužite** roztok, ak došlo k zmene sfarbenia alebo ak je zakalený alebo ak obsahuje častice. Ak došlo k zmene sfarbenia roztoku alebo ak je zakalený alebo ak obsahuje častice:
 - Injekčnú liekovku **nevyhadzujte**, pretože lekárnik vás môže požiadať, aby ste ju vrátili.
 - Povedzte to svojmu lekárnikovi a požiadať o náhradnú injekčnú liekovku.

7. krok: Pripravte si striekačku s predpísanou dávkou NULIBRY

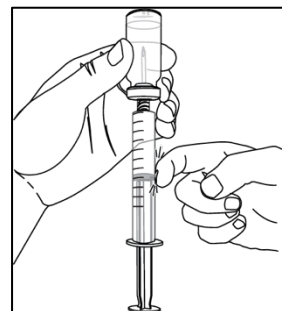
- Ak ste uchovávali pripravený roztok NULIBRY v chladničke, vyberte z chladničky injekčné liekovky s pripraveným roztokom NULIBRY a nechajte ich dosiahnuť izbovú teplotu. Dá sa to urobiť opatrným kotúľaním každej injekčnej liekovky medzi dvoma dlaňami po dobu 3 až 5 minút, ako je znázornené (nepretrepávajte), alebo ponechaním injekčných liekoviek voľne pri izbovej teplote približne 30 minút.
- Otvorte obal, ktorý obsahuje novú sterilnú ihlu. Kryt ihly zatiaľ **neodstraňujte**.
- Otvorte obal, ktorý obsahuje sterilnú jednorazovú striekačku, ktorá je dostatočne veľká na to, aby sa do nej vmestil celý objem lieku NULIBRY potrebný na jednu dávku. Ihlu pripevnite k hrotu striekačky otáčaním. Kryt ihly zatiaľ **neodstraňujte**.
- Zátku na injekčnej liekovke každej pripravenej injekčnej liekovky NULIBRY očistite novým alkoholovým tampónom.
- Odstráňte kryt ihly potiahnutím rovným smerom. **Nedotýkajte** sa ihly, a takisto sa ihlou ničoho nedotýkajte.
- Držte injekčnú striekačku v jednej ruke. Ihlu vpichnete cez stred zátky injekčnej liekovky NULIBRY a potom injekčnú liekovku pomaly obráťte hore dnom.



- Potom posuňte ihlu tak, aby sa hrot ihly nachádzal v roztoku NULIBRY. Pomaly ťahajte piest striekačky a odoberte do

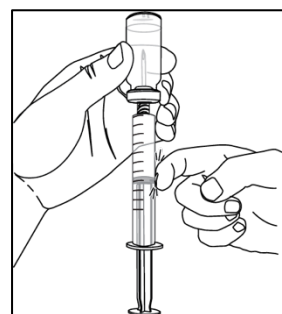
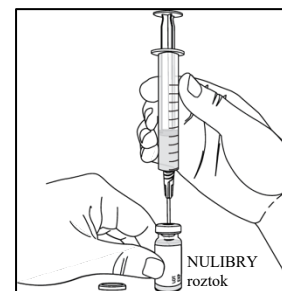
striekačky potrebné množstvo roztoku NULIBRY v ml podľa dávky predpísanej vášmu dieťaťu.

- Odstráňte zo striekačky všetky vzduchové bubliny. Prstami poklepte po valci striekačky, aby všetky vzduchové bubliny vystúpili nahor k injekčnej liekovke. Zatlačte piest, aby ste vytlačili všetky vzduchové bubliny do injekčnej liekovky. Skontrolujte, či ste striekačku naplnili správnym množstvom roztoku NULIBRY. Ak je to potrebné, potiahnite piest ešte trochu nadol, aby ste naplnili striekačku predpísaným množstvom roztoku NULIBRY.

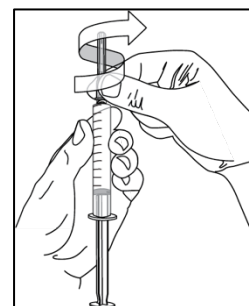
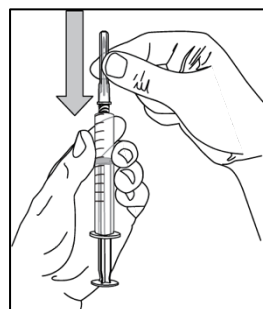
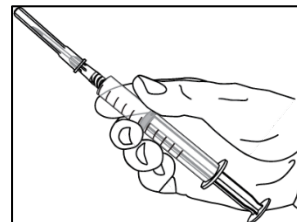
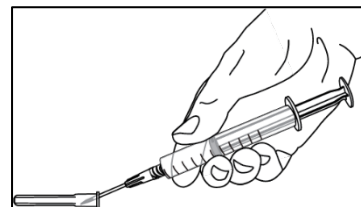


Ak je potrebná viac ako 1 injekčná liekovka NULIBRY, postupujte podľa nižšie uvedených krokov na prípravu celého množstva roztoku potrebného na 1 dennú dávku.

- Vytiahnite ihlu so striekačkou z prvej injekčnej liekovky NULIBRY. Držte injekčnú striekačku v jednej ruke. Ihlu vpichnete cez stred zátky ďalšej injekčnej liekovky NULIBRY a potom injekčnú liekovku pomaly obráťte hore dnom.
- Potom posuňte ihlu tak, aby sa hrot ihly nachádzal v roztoku NULIBRY. Pomaly ťahajte piest striekačky a odoberte do striekačky potrebné množstvo roztoku NULIBRY v ml podľa dávky predpísanej vášmu dieťaťu.
- Odstráňte zo striekačky všetky vzduchové bubliny. Prstami poklepte po valci striekačky, aby všetky vzduchové bubliny vystúpili nahor k injekčnej liekovke. Zatlačte piest, aby ste vytlačili všetky vzduchové bubliny do injekčnej liekovky. Potom skontrolujte, či ste striekačku naplnili predpísaným množstvom roztoku NULIBRY. Ak je to potrebné, potiahnite piest ešte trochu nadol, aby ste naplnili striekačku celým predpísaným množstvom roztoku NULIBRY.
- Ak sú na prípravu dávky lieku NULIBRY predpísanej vášmu dieťaťu potrebné ďalšie injekčné liekovky NULIBRY, zopakujte tento krok.
- Po vytiahnutí ihly z poslednej injekčnej liekovky NULIBRY je celá pripravená dávka lieku NULIBRY v 1 striekačke.



- Pred odpojením ihly od striekačky nasadíte kryt znova na ihlu tak, že kryt si položíte na rovný povrch a ihlu vsuniete do krytu, ako je znázornené. Jednou rukou držte striekačku a ihlou „naberte“ kryt. Keď je kryt na ihle, druhou rukou zaistíte kryt na objímku ihly.



- Ihlu s krytom odpojte od hrotu striekačky otáčaním v smere šípky, ako je znázornené.
Po odpojení ihly sa **nedotýkajte** hrotu striekačky.

- Ihlu správnym spôsobom zlikvidujte. Pozri časť 5 „**Ako uchovávať NULIBRY**“

- Použitú injekčnú liekovku (liekovky) NULIBRY po použití zlikvidujte podľa pokynov lekárnik, aj keď v injekčnej liekovke zostal liek. Nelikvidujte liek domovým odpadom.
- Dávka lieku NULIBRY je v tomto kroku pripravená na podanie vášmu dieťaťu.

8. krok: Podanie dávky lieku NULIBRY

- NULIBRY sa podáva dieťaťu do žily (intravenózne) pomôckou v podobe katétra, ktorý zavedie váš lekár.
- Ak sa NULIBRY podáva infúznou pumpou, rýchlosť podávania lieku NULIBRY má byť 1,5 ml za minútu.

• Ak je množstvo (objem) v ml podľa dávky lieku NULIBRY predpísanej vášmu dieťaťu menšie ako 2 ml, váš lekár vám môže povedať, aby ste NULIBRY vstrekli pomaly striekačkou. Dodržiavajte pokyny vášho lekára týkajúce sa pomalej injekcie dávky lieku NULIBRY vášmu dieťaťu. • Dodržiavajte pokyny vášho lekára týkajúce sa správnej starostlivosti o pomôcku, ktorú má vaše dieťať a v podobe intravenózneho katétra, pred podaním a po podaní dávky lieku NULIBRY.	
9. krok: Zaznamenajte podanie injekcie Po každom podaní dávky lieku NULIBRY zaznamenajte údaje o dávke do denníka na zaznamenávanie infúzií. Pozri časť týchto pokynov s názvom „Dôležité informácie, ktoré musíte vedieť pred prípravou a podaním lieku NULIBRY“.	
10. krok: Spôsob likvidácie Po injekčnom podaní bezpečne zlikvidujte všetok nepoužitý roztok NULIBRY, striekačku s injekčnou súpravou, injekčnú liekovku a iný vzniknutý odpad podľa pokynov lekárnik. Nelikvidujte liek domovým odpadom. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.	