

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to cepivo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

NULIBRY 9,5 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 12,5 mg fosdenopterinijevega bromida dihidrata, kar ustreza 9,5 mg fosdenopterinu.

Po rekonstituciji s 5 ml sterilne vode za injekcije en ml raztopine vsebuje 1,9 mg fosdenopterinu (1,9 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injiciranje).

Bel do blede rumen prašek.

Rekonstituirana raztopina ima pH v razponu od 5 do 7, viskoznost 1,0 cSt ter osmolarnost v razponu od 260 do 320 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NULIBRY je indicirano za zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem molibdenskega kofaktorja (MoCD - molybdenum cofactor deficiency) tipa A.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo NULIBRY se sme dati samo, če ima bolnik potrjeno genetsko diagnozo ali verjetno diagnozo MoCD tipa A.

Bolniki z verjetno diagnozo MoCD tipa A morajo opraviti genetsko testiranje za potrditev diagnoze MoCD tipa A. Če z genetskim testiranjem diagnoza MoCD tipa A ni potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom NULIBRY ukiniti.

Zdravljenje z zdravilom NULIBRY mora v bolnišnici začeti in nadzorovati zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z obvladovanjem prirojenih napak v presnovi. Zdravilo NULIBRY je kronično nadomestno substratno zdravljenje, namenjeno za dolgoročno uporabo.

Odmerjanje

Pediatrična populacija, mlajša od 1 leta (po gestacijski starosti)

Pri bolnikih, mlajših od enega leta, se priporočeni odmerek zdravila NULIBRY titrira na podlagi gestacijske starosti.

Pri bolnikih, mlajših od 1 leta, ki so nedonošeni novorojenčki (gestacijska starost < 37 tednov), je priporočeni začetni odmerek zdravila NULIBRY 0,40 mg/kg/dan, apliciran intravensko enkrat na dan. Odmerek je treba titrirati do ciljnega odmerka 0,90 mg/kg/dan v obdobju 3 mesecev, kot je prikazano v preglednici 1

Pri bolnikih, mlajših od 1 leta starosti, ki so nedonošeni novorojenčki (gestacijska starost $\geq$ 37 tednov), je priporočeni začetni odmerek zdravila NULIBRY 0,55 mg/kg/dan, apliciran intravensko enkrat na dan. Odmerek je treba titrirati do ciljnega odmerka 0,90 mg/kg/dan v obdobju 3 mesecev, kot je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1 Začetni odmerek in shema titracije zdravila NULIBRY za bolnike, ki so mlajši od enega leta glede na gestacijsko starost

Shema titracije	Nedonošen novorojenček (gestacijska starost manj kot 37 tednov)	Donošen novorojenček (gestacijska starost 37 tednov ali več)
Začetni odmerek	0,40 mg/kg enkrat na dan	0,55 mg/kg enkrat na dan
Odmerek pri 1 mesecu	0,70 mg/kg enkrat na dan	0,75 mg/kg enkrat na dan
Odmerek pri 3 mesecih	0,90 mg/kg enkrat na dan	0,90 mg/kg enkrat na dan

Pediatrična populacija, stara od 1 leta do manj kot 18 let, in odrasli

Priporočeni odmerek zdravila NULIBRY je 0,90 mg/kg (na podlagi dejanske telesne mase), apliciran intravensko enkrat na dan.

Izpuščeni odmerek

Če je odmerek izpuščen, je treba izpuščeni odmerek dati čim prej. Naslednji načrtovani odmerek je treba dati vsaj 6 ur po dajanju izpuščenega odmerka.

Način uporabe

Zdravilo NULIBRY je samo za intravensko uporabo.

Zdravilo NULIBRY je namenjeno za infundiranje s hitrostjo 1,5 ml/min po rekonstituciji s 5 ml sterilne vode za injiciranje. Volumen odmerka pod 2 ml bo morda zahteval dajanje injekcijske brizge s počasnim intravenskim vbrizgavanjem.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Če zdravstveni delavec meni, da je to primerno, lahko zdravilo NULIBRY doma aplicira bolnikov skrbnik. Če zdravilo NULIBRY injicira skrbnik/bolnik, mora skrbnik/bolnik pozorno prebrati in upoštevati podrobna »Navodila za uporabnika« za pripravo, dajanje, shranjevanje in odstranjevanje zdravila NULIBRY, ki so priložena v škatli.

Zdravstveni delavec mora skrbniku/bolniku izračunati in posredovati količino zdravila NULIBRY v mililitrih (ml) ter število vial, potrebnih za vsak odmerek, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Potencialna občutljivost na svetlobo

Občutljivost na svetlobo je potencialno tveganje na podlagi študij na živalih *in vitro* ter *in vivo*, glejte poglavje 5.3.

Bolnike, ki se zdravijo s fosdenopterinom, ali njihove skrbnike je treba opozoriti, da se naj bolniki izogibajo ali čim bolj zmanjšajo izpostavljenost neposredni sončni svetlobi in umetni UV-svetlobi (npr. fototerapija UVA ali UVB) in uvedejo previdnostne ukrepe (npr. da bolniki uporabljajo kremo širokega spektra za zaščito pred soncem z visokim zaščitnim faktorjem ter nosijo oblačila, kapo in sončna očala, ki ščitijo pred soncem). Skrbnike/bolnike je treba obvestiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pri bolniku pojavi izpuščaj ali če opazijo simptome reakcij občutljivosti na svetlobo (rdečica, pekoč občutek kože, mehurji). Zdravniki morajo razmisliti o dodatku vitamina D zaradi uporabe krem za sončenje in oblačil za zaščito pred soncem ter ustrezno svetovati skrbnikom/bolnikom.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinične študije medsebojnega delovanja zdravil s fosdenopterinom niso bile izvedene.

Verjetnost interakcij s fosdenopterina z drugimi zdravili na podlagi presnove ali prenašalcev je minimalna, zato ni verjetno, da bi sočasno zdravljenje z drugimi zdravili vplivalo na farmakokinetiko fosdenopterina (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi fosdenopterina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo NULIBRY se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se fosdenopterin/presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za novorojenčke/dojenčke ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo zdravljenja z zdravilom NULIBRY, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij plodnosti s fosdenopterinom niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo NULIBRY nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki na zdravilo, opisani v tem poglavju, so bili ovrednoteni pri 11 bolnikih z MoCD tipa A. Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinek, ki so ga opazili med kliničnimi preskušanji, so bili zapleti, povezani s pripomočkom, ki so jih pripisali katetru in ne fosdenopterinu. Nobenemu bolniku ni bilo treba prekiniti zdravljenja zaradi neželenih učinkov.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti po naslednjem dogovoru spodaj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2 prikazuje najpogostejše neželene učinke zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom NULIBRY.

Preglednica 2 Neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru SOC/PT in pogostnosti

Organski sistem	Zelo pogosti ($\geq 10\%$)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zapleti, povezani s pripomočkom

Opis izbranih neželenih učinkov

Zapleti, povezani s katetrom

Osem od desetih bolnikov, zdravljenih z zdravilom NULIBRY, je izkusilo vsaj en neželen učinek, povezan s pripomočkom. Neželeni dogodki, o katerih so poročali pri več kot enem bolniku, so vključevali zaplete, povezane s pripomočkom (7 bolnikov), dislokacijo pripomočka in okužbo na mestu katetra (3 bolniki za vsak dogodek), ekstravazacijo na mestu katetra, bolečino na mestu katetra, centralno vensko katetrizacijo, izpraznitev mesta katetra, puščanje pripomočka, okluzijo pripomočka, bakteriemijo, sepsa in okužbo žilnega pripomočka (2 bolnika za vsak dogodek).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek zdravila NULIBRY, ki ga je bolnik prenesel, ni bil ugotovljen. za fosdenopterin pa ni znanega antidota. Če bolnik prejme odmerek zdravila NULIBRY, ki je večji od načrtovanega odmerka, se najmanj 8 ur po odmerjanju priporoča pogosto spremljanje življenjskih znakov in kliničnega stanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, razna zdravila za bolezni prebavil in presnove, oznaka ATC: A16AX19

Mehanizem delovanja

Bolniki z MoCD tipa A imajo mutacije v genu za sintezo molibdenskega kofaktorja 1 (MOCS1 - Molybdenum Cofactor Synthesis 1), ki vodijo do pomanjkljive sinteze vmesnega substrata (cPMP), ki je odvisna od MOCS1A/B. Substratno nadomestno zdravljenje z zdravilom NULIBRY zagotavlja eksogeni vir cPMP, ki se pretvori v molibdopterin. Molibdopterin se nato pretvori v molibdenski kofaktor, ki je potreben za aktivacijo encimov, odvisnih od molibdena, vključno s sulfat oksidazo (SOX), encimom, ki znižuje ravni nevrotoksičnih sulfatov.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila NULIBRY in rcPMP je bila ocenjena v kombinirani analizi 15 bolnikov z genetsko potrjenim MoCD tipa A, ki so prejeli substratno nadomestno zdravljenje z zdravilom NULIBRY in/ali rcPMP, ki ima enako aktivni del molekule kot fosdenopterin in se šteje za terapevtsko enakovredno kot zdravilo NULIBRY.

Od 15 zdravljenih bolnikov, ki so bili vključeni v kombinirano analizo, je bilo 47 % moških, 73 % belcev in 27 % azijscev; mediana gestacijske starosti je bila 39 tednov (razpon od 35 do 41 tednov). Mediana starosti ob genetski diagnozi je bila 4 dni pri 15 bolnikih in je vključevala 6 bolnikov s prenatalno diagnozo.

Celokupno preživetje je prikazano v preglednici 3.

Preglednica 3 Celokupno preživetje pri bolnikih z MoCD tipa A, zdravljenih z zdravilom NULIBRY ali rcPMP

	NULIBRY (ali rcPMP) (n = 15)
Število smrti (%)	2 (13,3 %)
Kaplan-Meierjeva verjetnost preživetja	
1 leto	93 %
3 leta	86 %
Povprečni čas preživetja (mesece) (mediana; najmanj, največ)	73,2 (64,4; 0, 162)

Okrajšave: IZ: interval zaupanja; rcPMP: rekombinantna cPMP, pridobljena iz *Escherichia coli*.

Ugotovitve analize celokupnega preživetja so primerjali z nezdravljeno kontrolno skupino z naravnim potekom bolezni. Na splošno je bilo preživetje pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo NULIBRY, bistveno daljše kot pri nezdravljeni kontrolni skupini z naravnim potekom bolezni.

V primerjavi z nezdravljeno skupino z naravnim potekom bolezni so bolniki, ki so prejeli zdravilo NULIBRY, imeli večjo verjetnost, da bodo hodili, se hranili oralno, pridobivali telesno maso, napredovali v razvoju in dosegli obseg glave, ki je bližje vrstnikom enake starosti. Nevrološke poškodbe, do katerih je prišlo pred zdravljenjem, tudi v maternici, niso reverzibilne.

Urinski biomarkerji MoCD

Zdravljenje z zdravilom NULIBRY je povzročilo zmanjšanje koncentracij S-sulfocisteina (SSC) v urinu pri bolnikih z MoCD tipa A, zmanjšanje pa se je pri dolgotrajnem zdravljenju v obdobju 48 mesecev ohranilo. Izhodiščna raven urinske SSC, normalizirane na kreatinin, je bila opredeljena pri dveh bolnikih s povprečno vrednostjo 92,0 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Po zdravljenju z zdravilom NULIBRY (n = 15) so bile povprečne vrednosti $\pm$ SD ravni urinarne SSC, normalizirane na kreatinin, v razponu od 12,9 ($\pm$ 7,3) do 8,6 ($\pm$ 5,8) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ od 3. meseca do zadnjega obiska.

Mladostniki in odrasla populacija

Podatki o uporabi pri mladostnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, in odraslih so omejeni.

Izjemne okoliščine

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika fosdenopterina pri zdravih odraslih preiskovancih po enkratnem intravenskem dajanju fosdenopterina je povzeta v preglednici 4. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije v času (AUC) in največja plazemska koncentracija ($C_{maks.}$) fosdenopterina sta se povečali približno sorazmerno s povečevanjem odmerkov.

Preglednica 4 Povprečje (SD) farmakokinetičnih parametrov po enkratnem intravenskem odmerku fosdenopterina pri zdravih preiskovancih

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

¹ 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg in 0,68 mg/kg odmerki so 0,08-, 0,27- oziroma 0,76-kratnik priporočenega največjega odmerka.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve (V_d) fosdenopterina je bil približno 300 ml/kg. Vezava fosdenopterina na beljakovine v plazmi je bila med 6 in 12 %.

Biotransformacija

Fosdenopterin se pretežno presnavlja z neencimskimi procesi razgradnje v neaktivni oksidacijski produkt endogenega cPMP.

Raziskave potenciala za medsebojno delovanje z zdravili

Potencialno medsebojno delovanje med zdravili na podlagi citokroma P450 (CYP) in/ali prenašalcev je bilo preučevano v številnih študijah *in vitro*.

Fosdenopterin ne zavira izoenzimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4/5, kar je bilo preizkušeno *in vitro* v človeških jetrnih mikrosomih. Neposredne časovno odvisne ali presnovno odvisne inhibicije teh izoenzimov je bilo malo ali nič, vrednosti polovične največje zaviralne koncentracije (IC_{50}) pa so bile zabeležene kot $> 500 \mu M$. Fosdenopterin ni pokazal indukcije CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Tretiranje kultiviranih človeških hepatocitov z do $100 \mu M$ fosdenopterina je povzročilo malo ali nič zvišanja ravni mRNK in encimske aktivnosti CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4.

Fosdenopterin ne zavira izločevalnih ali privzemnih prenašalcev. O inhibiciji P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ($20 \mu M$), OAT3, MATE1 in MATE2-K ($20 \mu M$) so poročali kot $< 10 \%$ pri $200 \mu M$, medtem ko je cPMP pokazal rahlo inhibicijo MATE2-K (25 %) in OAT1 (33 %) pri $200 \mu M$. Fosdenopterin ni substrat P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 ali MATE2-K in je verjetno šibek substrat za MATE1.

Izločanje

Povprečni skupni telesni očistek (CL) fosdenopterina je bil med 167 in 195 ml/h/kg. Povprečni razpolovni čas fosdenopterina je bil od 1,2 do 1,7 ure.

Ledvični očistek fosdenopterina predstavlja približno 40 % skupnega telesnega očistka.

Posebne populacije

Študij za ocenitev farmakokinetike fosdenopterina pri specifičnih populacijah bolnikov, opredeljenih glede na raso, starost ali prisotnost okvare ledvic ali jeter, niso izvedli. Vpliv okvare ledvic in jeter na farmakokinetiko fosdenopterina ni znan.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti fosdenopterina pri pediatričnih bolnikih z MoCD tipa A so podobne kot pri zdravih odraslih preiskovancih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti za mladiče živali pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti s fosdenopterinom niso izvedli.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Študij toksičnosti za razmnoževanje in razvoj s fosdenopterinom niso izvedli.

Fototoksičnost

Fosdenopterin je bil fototoksičen *in vitro* ter *in vivo*. Pri podganah so po UV-obsevanju opazili kožne reakcije (eritem, edem, luščenje in brazgotine) ter oftalmološke in histopatološke spremembe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Askorbinska kislina (E300)

Manitol (E421)

Saharoza

Klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH)

Natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

2 leti

Po rekonstituciji

Rekonstituirano zdravilo NULIBRY lahko shranjujete pri sobni temperaturi (15°C do 25 °C) ali v hladilniku (2°C do 8 °C) do 4 ure, vključno s časom infundiranja. Ne zamrzujte zdravila NULIBRY po rekonstituciji. Ne stresajte.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 4 ure pri temperaturi od 2 °C do 8 °C oziroma od 15 °C do 25 °C.

Z mikrobiološkega vidika morate zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik. Običajno čas shranjevanja ni daljši od zgoraj navedenih pogojev, v kolikor je rekonstitucija potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neodprta viala

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -25 °C do -10 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-mililitrska viala tipa I iz prozornega stekla z aluminijastim tesnilom in zamaškom iz butilne gume.

Velikost pakiranja 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo, odvečno neuporabljeno zdravilo pa je treba ustrezno zavreči. Bolniku je treba zagotoviti sterilno vodo za injekcije, injekcijske brizge, konice igel in alkoholne robčke.

Rekonstitucija

Zdravilo NULIBRY je treba pred uporabo rekonstituirati s 5 ml sterilne vode za injekcije.

Rekonstituiranega zdravila NULIBRY ne smete stresati ali segrevati. Med pripravo je treba uporabljati aseptično tehniko in upoštevati naslednja navodila:

1. Glede na bolnikovo telesno maso in predpisani odmerek je treba določiti skupni odmerek, število potrebnih vial in skupni volumen rekonstituiranega odmerka. Volumen odmerka lahko znaša od 0,4 ml za 2 kg težkega nedonošenega novorojenčka (0,40 mg/kg/dan) do 23,7 ml za 50 kg težkega odraslega (0,90 mg/kg/dan). Glej poglavje 4.2. Število vial, ki jih je treba rekonstituirati, se določi glede na bolnikov odmerek, deljen z 9,5 mg/vialo (vsebina ene viala). Če število izračunanih vial ni celo število, ga je treba zaokrožiti navzgor na naslednje celo število.
2. Potrebno število vial vzemite iz zamrzovalnika, da dosežejo sobno temperaturo (tako, da vsako vialo 3 do 5 minut nežno valjate med rokami (ne stresajte) ali pa jo pustite na sobni temperaturi približno 30 minut).
3. Vsako vialo zdravila NULIBRY je treba rekonstituirati s 5 ml sterilne vode za injekcije. Vsako vialo je treba rekonstituirati tako, da se počasi vbrizga 5 ml vode za injekcije v notranjost vsake viala. Vialo je treba nežno in neprekinjeno vrteti, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Viale ne smete stresati. Po rekonstituciji je končna koncentracija rekonstituirane raztopine zdravila NULIBRY 9,5 mg/5 ml (1,9 mg/ml). Uporabiti je treba samo količino, ki ustreza priporočenemu odmerku.
4. Rekonstituirano zdravilo NULIBRY je bistra in brezbarvna do blede rumena raztopina. Pred dajanjem je treba vizualno pregledati, ali zdravilo NULIBRY vsebuje kakršne koli delce in ali je

drugačne barve. Zdravila NULIBRY se ne sme uporabiti, če so prisotni delci ali če je raztopina drugačne barve.

5. Dati je treba celoten rekonstituirani odmerek.

Če je rekonstituirano zdravilo NULIBRY shranjeno v hladilniku, ga pred uporabo pustite, da se segreje na sobno temperaturo tako, da vsako vialo 3 do 5 minut nežno valjate med rokami (ne stresajte) ali pa jo pustite na sobni temperaturi približno 30 minut.

Uporaba

Zdravilo NULIBRY je namenjeno za dajanje s strani zdravstvenega delavca. Če zdravstveni delavec meni, da je to primerno, lahko zdravilo NULIBRY doma injicira bolnikov skrbnik (glejte poglavje 4.2). Če lahko zdravilo NULIBRY injicira skrbnik/bolnik, mora skrbnik/bolnik prebrati podrobna navodila o pripravi, dajanju, shranjevanju in odstranjevanju zdravila NULIBRY.

Zdravilo NULIBRY je samo za intravensko uporabo. Zdravilo NULIBRY je treba dajati s cevkami brez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) z 0,2-mikronskim filtrom. Zdravila NULIBRY se ne sme mešati z drugimi zdravili (upoštevajte, da je zdravilo NULIBRY rekonstituirano s sterilno vodo za injekcije). Zdravila NULIBRY se ne sme dajati v obliki infuzije z drugimi zdravili.

Zdravilo NULIBRY se daje skozi črpalko z injekcijsko brizgo s hitrostjo 1,5 ml na minuto.

Pri volumnih odmerka, manjših od 2 ml, bo morda treba injekcijsko brizgo dati s počasnim intravenskim vbrizgavanjem.

Dajanje zdravila NULIBRY je treba dokončati v 4 urah po rekonstituciji.

Odstranjevanje zdravila in potrebščin

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material, vključno z materiali za rekonstitucijo in dajanje, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1684/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15-09-2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila NULIBRY na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalno gradivo je namenjeno zmanjševanju napak pri uporabi zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, kjer se zdravilo NULIBRY trži, vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo zdravilo NULIBRY uporabljali v domačem okolju, prejmejo naslednje izobraževalno gradivo, ki ga bo izročil zdravstveni delavec:

- Vodnik z navodili za uporabo
- Dnevnik infundiranja

Vodnik z navodili za uporabo:

- pomembne informacije, s katerimi mora biti bolnik/skrbnik seznanjen pred pripravo in dajanjem zdravila NULIBRY;
- navodilo o tem, koliko časa mora trajati dajanje zdravila;
- opis vehikla za rekonstitucijo;
- zahtevan čas od rekonstitucije do dajanja zdravila;
- navodila po korakih (z vizualnimi elementi za večino korakov ter besedilom in praznim prostorom).

Dnevnik infundiranja:

- Pripravljen mora biti tudi kot orodje za pogovor med zdravnikom, bolnikom in skrbnikom za spremljanje varnosti in dodatnih ukrepov za zmanjševanje tveganja.
- Ta dokument bo vseboval elemente:
 - telefonske številke za nujne primere,
 - predpisane odmerke in režime, ki jih priskrbi lečeči zdravnik,
 - dnevnik dajanja zdravila, ki ga aplicira skrbnik, skupaj z datumi, danimi odmerki, neželenimi učinki, napakami pri uporabi zdravila in zapleti pri dajanju zdravila v domačem okolju.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za zagotovitev primerne spremljanja varnosti in učinkovitosti zdravila Nulibry pri zdravljenju bolnikov s pomanjkanjem molibdenskega kofaktorja (MoCD) tipa A bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotovil vsakoletne posodobitve o vseh novih informacijah glede varnosti in učinkovitosti zdravila Nulibry.	Vsakoletno (s ponovno letno oceno)
Neintervencijska študija za varnost zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS): za nadaljnjo opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Nulibry mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate opazovalne, prospektivne študije bolnikov s pomanjkanjem molibdenskega kofaktorja (MoCD) tipa A, ki se zdravijo z zdravilom Nulibry.	Vsakoletno (s ponovno letno oceno).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

NULIBRY 9,5 mg prašek za raztopino za injiciranje
fosdenopterin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje fosdenopterinijev bromid dihidrat v količini, ki ustreza 9,5 mg fosdenopterina. Po rekonstituciji s 5 ml sterilne vode za injekcije 1 ml koncentrata vsebuje fosdenopterinijev bromid dihidrat v količini, ki ustreza 1,9 mg fosdenopterina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: askorbinska kislina, manitol, saharoza, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za raztopino za injiciranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po rekonstituciji

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od –25 °C do –10 °C.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TMC Pharma (EU) Ltd

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1684/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zahtevana je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

NULIBRY 9,5 mg prašek za injekcijo
fosdenopterin
i.v. uporaba po rekonstituciji

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po rekonstituciji

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

9,5 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NULIBRY 9,5 mg prašek za raztopino za injiciranje fosdenopterin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke za vas ali vašega otroka!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če vi ali vaš otrok opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NULIBRY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NULIBRY
3. Kako uporabljati zdravilo NULIBRY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NULIBRY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NULIBRY in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo NULIBRY

Zdravilo NULIBRY vsebuje zdravilno učinkovino fosdenopterin.

Zdravilo NULIBRY se uporablja pri ljudeh genetsko boleznijo pomanjkanja kofaktorja molibdena (MoCD) tipa A. Daje se ljudem, pri katerih zdravniki sumijo, da imajo MoCD tipa A. Če se MoCD tipa A potrdi z genetskim testiranjem, je treba zdravilo dajati celo življenje.

Kaj je pomanjkanje kofaktorja molibdena (MoCD) tipa A

MoCD tipa A je redka prirojena napaka v naravnih kemičnih procesih, ki so potrebni za delovanje telesa (presnova). Znaki te genetske bolezni se običajno pojavijo kmalu po rojstvu in vključujejo težave s hranjenjem in epileptične napade. Drugi znaki so slabše zavedanje ali interakcija z okoljem, povečana stopnja reakcij zdrznenja in šibke ali otrdele mišice.

MoCD tipa A je posledica napake v genu, imenovanem MOCS1. Zaradi tega telo ne more proizvajati ključne snovi, ki se imenuje ciklični piranopterin monofosfat. Če ta snov manjka, se nekatere spojine (sulfiti), ki nastanejo v telesu, ne morejo razgrajevati. Te spojine so strupene za možgane in lahko zavirajo ali negativno vplivajo na razvoj otroka.

Kako deluje zdravilo NULIBRY

Zdravilo NULIBRY zagotavlja manjkajočo snov, ki jo potrebuje vaše telo ali telo vašega otroka, da lahko razgrajuje škodljive sulfidne spojine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo NULIBRY

Ne uporabljajte zdravila NULIBRY

- če ste vi ali vaš otrok alergični na fosdenopterin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila NULIBRY se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Bolniki, ki uporabljajo zdravilo NULIBRY, lahko postanejo občutljivi na neposredno sončno svetlobo ali ultravijolično svetlobo. Med zdravljenjem z fosdenopterinom se morajo bolniki izogibati izpostavljanju sončni svetlobi in pri izpostavljanju soncu nositi zaščitno obleko ter sončna očala. Če se pri vas ali vašem otroku pojavijo izpuščaji, rdečina ali mehurji na predelih kože, ki so izpostavljeni soncu, takoj obvestite zdravnika.

Zaradi uporabe sredstev za zaščito pred soncem in zaščitnih oblačil vam lahko zdravnik po potrebi predpiše dodatek vitamina D.

Druga zdravila in zdravilo NULIBRY

Ni verjetno, da bi zdravilo NULIBRY vplivalo na druga zdravila ali da bi druga zdravila vplivala nanj. Toda vseeno obvestite zdravnika, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo NULIBRY vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo NULIBRY

Kako prejmete zdravilo NULIBRY

Zdravilo NULIBRY se injicira v veno s pomočjo katetra.

Zdravljenje z zdravilom NULIBRY začne in nadzira zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem prirojenih napak v presnovi.

Zdravilo NULIBRY se lahko daje doma. Preden to naredite prvič, vas bosta zdravnik ali medicinska sestra naučila, kako pripraviti zdravilo in kako dati sebi ali vašemu otroku odmerek zdravila NULIBRY.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre. Če ste vi ali vaš otrok negotovi glede tega, kako uporabljati zdravilo NULIBRY, se posvetujte z zdravnikom.

Koliko zdravila uporabiti

Odmerek je odvisen od starosti in telesne mase vašega otroka. Odmerek boste morali dati vsak dan, enkrat na dan. Zdravnik bo določil odmerek, ki ga morate dati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila NULIBRY, kot bi smeli

Če menite, da ste vi ali vaš otrok morda prejeli večji odmerek zdravila NULIBRY od predpisanega, takoj obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo NULIBRY.

Če ste izpustili odmerek, je treba izpuščenim odmerek dati čim prej. Počakajte vsaj 6 ur, preden daste naslednji odmerek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavi kateri koli neželeni učinek ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu za uporabo, o tem nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Spodaj navedeni stranski učinki so zelo pogosti in so povezani s pripomočkom za injiciranje (kateter) in ne z zdravilom. Pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- težave, povezane s katetrom, kot so bolečina, izcedek, rdečina ali vnetje

Zapleti, povezani s katetrom

Vi ali vaš otrok boste imeli pripomoček za injiciranje (kateter), ki se uporablja za injiciranje zdravil v vašo kri ali kri vašega otroka. Pri vas ali vašem otroku se lahko pojavijo zapleti, povezani s katetrom. Upoštevajte navodila zdravnika ali medicinske sestre glede tega, kako skrbeti za ta pripomoček pred in po dajanju odmerka zdravila NULIBRY.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NULIBRY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprta viala

Shranjujte v zamrzovalniku pri temperaturi od -25°C do -10°C .

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Shranjevanje rekonstituiranega (zmešanega) zdravila NULIBRY

Rekonstituirano zdravilo NULIBRY lahko shranjujete pri sobni temperaturi (15°C do 25°C) ali v hladilniku (2°C do 8°C) do 4 ure, kar vključuje čas, potreben za dajanje zdravila NULIBRY.

Če je rekonstituirano zdravilo NULIBRY shranjeno v hladilniku, ga pred uporabo pustite, da se segreje na sobno temperaturo tako, da vsako vialo 3 do 5 minut nežno valjate med rokami (ne stresajte) ali pa jo pustite na sobni temperaturi približno 30 minut.

- Ne segrevajte.
- Ne zamrzujte zdravila NULIBRY po rekonstituciji.
- Ne stresajte.

Rekonstituirana raztopina mora biti bistra in brezbarvna do blede rumena raztopina. Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite prisotnost kakršnih koli delcev ali če je raztopina drugačne barve.

Zdravila ali odpadnega materiala, vključno z materiali za rekonstitucijo in dajanje, ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NULIBRY

- Učinkovina je 9,5 mg fosdenopterina. Ena viala vsebuje fosdenopterinijev bromid dihidrat v količini, ki ustreza 9,5 mg fosdenopterina.
- Druge sestavine zdravila so: askorbinska kislina (E300), manitol (E421), saharoza, klorovodikova kislina (E507), natrijev hidroksid (E524) (glejte poglavje 2 »Zdravilo NULIBRY vsebuje natrij«).

Izgled zdravila NULIBRY in vsebina pakiranja

Zdravilo NULIBRY je bel do blede rumen prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injiciranje).

Eno pakiranje vsebuje eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene pripravi in dajanju zdravila NULIBRY:

Navodila za uporabo za pripravo in dajanje zdravila NULIBRY.

Pred rekonstituiranjem (zmešanjem) in dajanjem prvega odmerka zdravila NULIBRY ter vsakič, ko dobite nove odmerke za zdravilo NULIBRY, morate prebrati ta navodila za uporabo. Te informacije ne nadomeščajo pogovora z vašim zdravnikom o zdravstvenem stanju vašega otroka ali njegovem zdravljenju. Če ste negotovi, se vedno posvetujte z zdravnikom.

Zdravnik vam mora pokazati pravi način, kako pripraviti in dati odmerek zdravila NULIBRY, ki je predpisan za otroka, preden to storite prvič.

Zdravilo NULIBRY se daje v veno vašega otroka (intravensko) skozi pripomoček, imenovan kateter, ki ga namesti zdravnik ali medicinska sestra. Vedno upoštevajte posebna navodila zdravnika ali medicinske sestre.

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred pripravo in dajanjem zdravila NULIBRY:

- Odmerek zdravila NULIBRY za vašega otroka je odvisen od njegove starosti in telesne mase. Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta določila količino zdravila NULIBRY, ki je potrebna za posamezen odmerek za vašega otroka. Zdravnik lahko ob vsakem obisku spremeni količino zdravila NULIBRY, ki je potrebna za vsak odmerek, in število vial, ki so potrebne za pripravo posameznega odmerka. Odmerek se izmeri kot število mililitrov (ml) raztopine, ki jo je treba dati.
- Če vi ali otrokov skrbnik dajete zdravilo NULIBRY doma, vam zdravnik ali medicinska sestra lahko predlagata, da vodite dnevnik infundiranja, ki vključuje vsaj:
 - datum vsakega odmerka zdravila NULIBRY
 - število vial za pripravo vsakega odmerka
 - številko serije vsake uporabljene vial zdravila NULIBRY
 - skupno količino (število ml) zdravila NULIBRY, ki je bila dana
 - začetni in zaključni čas odmerka
 - prostor za beleženje neželenih dogodkov, napak pri uporabi zdravila in zapletov pri dajanju

Ob spremembi odmerka morate ohraniti ažurnost teh podatkov. Dnevnik infundiranja prinesite na vsak kontrolni obisk pri zdravniku. Zdravnik ali farmacevt vam morata v dnevniku infundiranja izpolniti naslednje podatke:

- odmerek zdravila NULIBRY za vašega otroka v mililitrih (ml)
- število potrebnih vial za pripravo vsakega odmerka
- Zdravilo NULIBRY je na voljo v obliki praška v viali. Vsako vialo zdravila NULIBRY je treba pred uporabo napolniti s 5 ml sterilne vode za injekcije, da se prašek raztopi in se ustvari raztopina.

Raztopine ne pripravljajte z ničemer drugim kot s sterilno vodo za injekcije.

Zdravilo NULIBRY je treba dati v 4 urah po pripravi raztopine. Pripravljen raztopino zdravila NULIBRY lahko hranite pri sobni temperaturi ali v hladilniku do 4 ure, vključno s časom, potrebnim za dajanje odmerka. Če pripravljenega odmerka zdravila NULIBRY v 4 urah ne injicirate, morate celotno pripravljeno raztopino zavreči. Glejte poglavje 5 Navodil za uporabo, »Shranjevanje zdravila NULIBRY«.

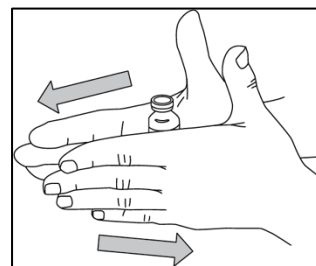
Priprava na dajanje zdravila NULIBRY

Korak 1: Priprava pripomočkov

- Uporabite čisto, ravno delovno površino.
- Iz zamrzovalnika vzemite pravo število vial zdravila NULIBRY, potrebnih za pripravo predpisanega odmerka za vašega otroka. Za pripravo celotne potrebne količine, potrebne za 1 odmerek, boste morda potrebovali več kot 1 vialo. Počakajte, da vial zdravila NULIBRY dosežejo sobno temperaturo. To lahko storite tako, da vsako vialo nežno valjate med rokama od 3 do 5 minut, kot je prikazano,

ali tako, da vialo pustite približno 30 minut na sobni temperaturi.

- Pripravite pripomočke, ki jih potrebujete za pripravo in dajanje odmerka zdravila NULIBRY:
 - Po 1 vialo sterilne vode za injekcije za vsako vialo zdravila NULIBRY, ki jo potrebujete za 1 odmerek.
 - Preverite rok uporabnosti na viali zdravila NULIBRY. Vialo ne uporabljajte, če je rok uporabnosti potekel.
 - Vialo ne uporabljajte, če je snemljiva (»flip-off«) zaporka na viali poškodovana ali manjka.
 - Po 1 sterilna 5-ml injekcijska brizga za vsako vialo zdravila NULIBRY, ki jo potrebujete za 1 odmerek, za pripravo zdravila NULIBRY s sterilno vodo za injiciranje
 - Druga sterilna injekcijska brizga, ki je dovolj velika, da zadrži celotno količino zdravila NULIBRY, ki je potrebna za en odmerek. Zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt vam morajo povedati, katero velikost in vrsto injekcijske brizge morate uporabiti.
 - Sterilne igle (priporočena je velikost 18 G)
 - Alkoholni robčki
 - Rokavice, če vam je vaš zdravnik ali medicinska sestra naročil, da med pripravo in dajanjem zdravila NULIBRY nosite rokavice
 - 1 komplet za intravensko dajanje zdravila, za katerega potrebujete posebne cevke [brez di(2-etilheksil)ftalata (DEHP) z 0,2-mikronskim filtrom]
 - 1 infuzijska črpalka za dajanje odmerka zdravila NULIBRY po navodilih zdravnika
 - Drugi pripomočki, če vam tako priporoči zdravnik, da pred dajanjem zdravila NULIBRY in po njem ustrezno poskrbite za pripravo intravenskega katetra za vašega otroka
 - Kakršni koli drugi pripomočki, ki jih zagotovi vaš farmacevt za odlaganje zdravil, ki jih ne uporabljate več. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.



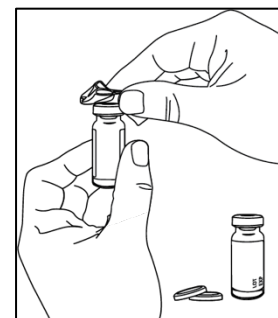
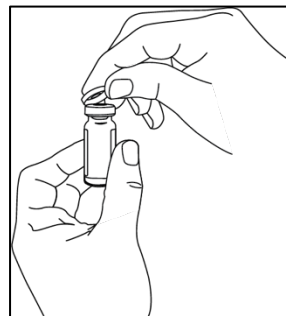
Korak 2: Umijte si roke

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo. S čisto brisačo osušite roke ali počakajte, da se posušijo na zraku.
- Če vam je bilo naročeno, da med pripravo in dajanjem zdravila NULIBRY nosite rokavice, si jih nadenite zdaj.

Korak 3: Pripravite vialo

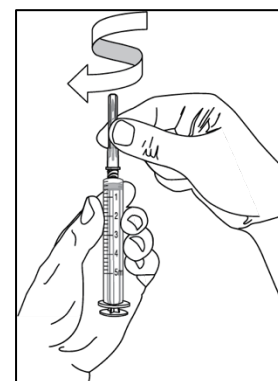
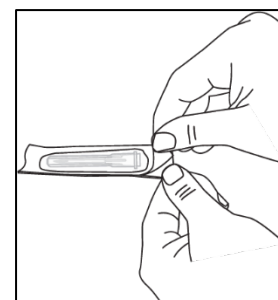
- Z vsake vialo s sterilno vodo za injiciranje odstranite snemljivo (»flip-off«) zaporko.
- Gumijasti zamašek vsake vialo očistite z alkoholnim robčkom in počakajte, da se posuši na zraku. Na zamašek ne pihajte, da bi se tako hitreje posušil.

Opomba: Če se dotaknete zamaška vialo, ga boste morali ponovno očistiti z alkoholnim robčkom.



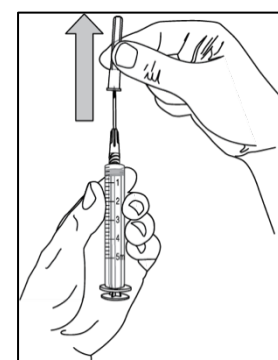
Korak 4: Pripravite injekcijsko brizgo, namenjeno za izvlek sterilne vode za injekcije

- Odprite ovoj, ki vsebuje iglo. Pokrovčka igle še **ne** odstranite zdaj.
- Odprite ovoj, ki vsebuje 5-mililitrsko injekcijsko brizgo. Iglo pritrdite na konico injekcijske brizge tako, da jo privijete v smeri puščice, kot je prikazano. Vaša igla in brizga sta lahko drugačni od prikazane.

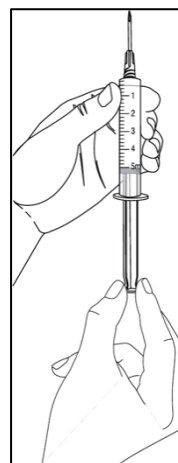


Korak 5: Brizgo napolnite s sterilno vodo za injekcije

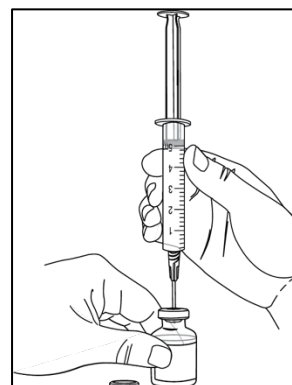
- Odstranite pokrovček igle, tako da ga povlečete naravnost proč. **Ne** dotikajte se igle in ne dovolite, da bi se igla dotaknila katere koli površine.



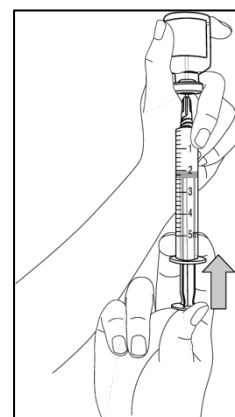
- Primite telo injekcijske brizge z eno roko. Z drugo roko povlecite bat brizge nazaj, dokler vrh bata ne doseže črte, ki na injekcijski brizgi označuje 5 ml.



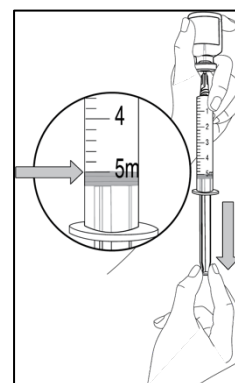
- Držite vialo s sterilno vodo za injiciranje čvrsto na delovni površini in iglo vstavite v sredino zamaška viale.



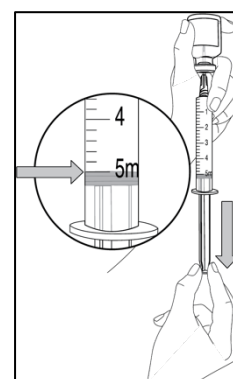
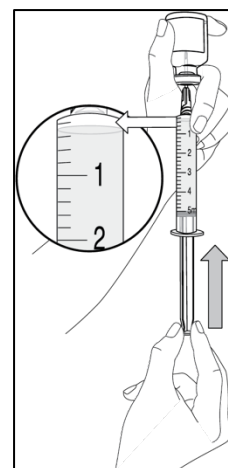
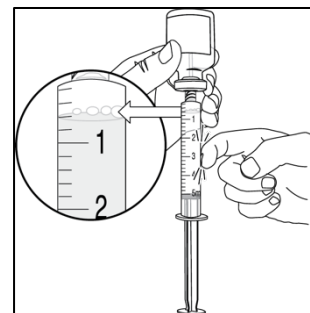
- Vialo počasi obrnite na glavo. Preverite, da konica igle ni v vodi. Nato pritisnite na bat, da iztisnete ves zrak iz injekcijske brizge v vialo.



- Nato iglo premaknite tako, da bo konica v vodi. Počasi povlecite bat brizge, da napolnite brizgo s 5 ml sterilne vode za injiciranje.



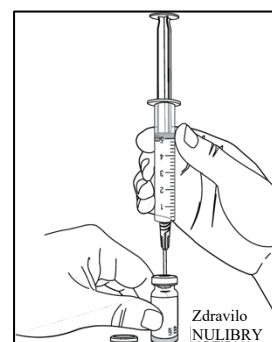
- S prsti potrkajte po injekcijski brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge, nato pa nežno pritisnite na bat, da zrak iztisnete iz injekcijske brizge.



- Ko odstranite zračne mehurčke, preverite, ali je injekcijska brizga napolnjena s 5 ml tekočine, preden iglo odstranite iz viale. Nadaljujte z izvlekom tekočine, dokler ne dosežete 5 ml. Ne uporabite manjše količine.

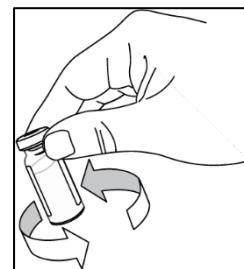
Korak 6: Rekonstituirajte zdravilo NULIBRY

- Odstranite pokrovček vrste »Flip-off« z viale zdravila NULIBRY.
- Gumijasti zamašek na viali zdravila NULIBRY obrišite z novim alkoholnim robčkom.
- Vialo z zdravilom NULIBRY držite čvrsto na delovni površini. Vzemite injekcijsko brizgo s sterilno vodo za injekcije in počasi vstavite iglo v sredino zamaška viale.
- Bat počasi pritisnite do konca in tako potisnite sterilno vodo za injekcije v vialo. Nato previdno odstranite iglo iz viale.



Uporabljeno iglo in injekcijsko brizgo takoj zavržite po navodilih farmacevta, da se nihče ne poškoduje. Na iglo **ne** poskušajte ponovno namestiti pokrovčka. Glejte poglavje 5 »**Shranjevanje zdravila NULIBRY**«.

- Vialo morate nežno in neprekinjeno vrtnčiti, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Vialo **ne** stresajte.



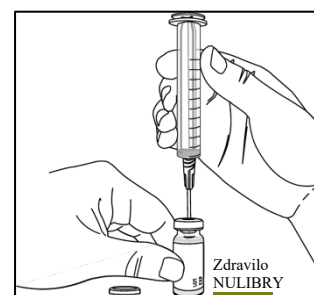
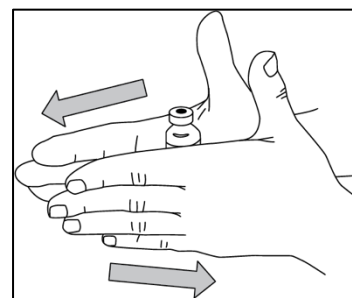
- Če za pripravo predpisanega odmerka zdravila NULIBRY za svojega otroka potrebujete več kot 1 vialo zdravila NULIBRY, ponovite korake od 4 do 6.
- Za vsako vialo zdravila NULIBRY uporabite novo 5-ml injekcijsko brizgo in novo iglo.

Opomba: Pripravljeno zdravilo NULIBRY je bistra in brezbarvna do blede rumena raztopina.

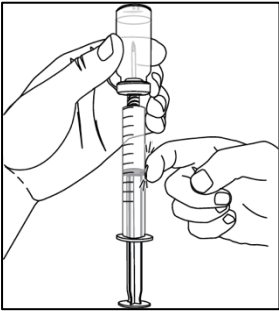
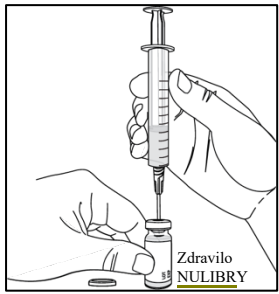
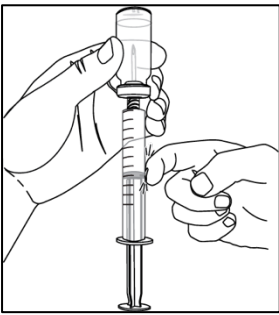
- Raztopine **ne** uporabljajte, če je razbarvana, motna ali vsebuje delce. Če je raztopina drugačne barve, motna ali vsebuje delce:
 - Vialo ne zavržite, ker vas lahko farmacevt prosi, da jo vrnete.
 - Obvestite svojega farmacevta in prosite za nadomestno vialo.

Korak 7: Pripravite brizgo s predpisanim odmerkom zdravila NULIBRY

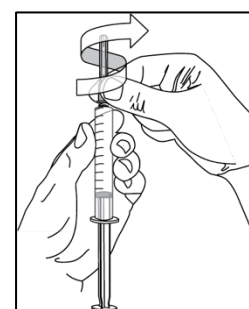
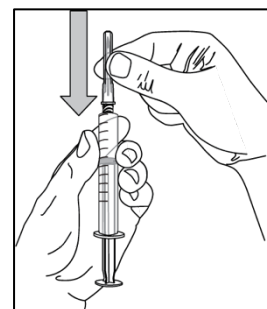
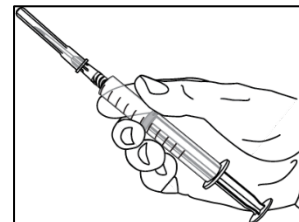
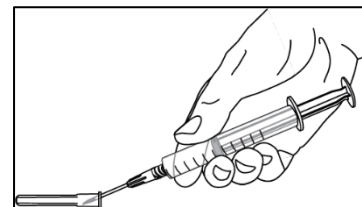
- Če ste pripravljeno raztopino zdravila NULIBRY hranili v hladilniku, vzemite vialo pripravljene raztopine zdravila NULIBRY iz hladilnika in počakajte, da se segrejejo na sobno temperaturo. To lahko storite tako, da vsako vialo nežno valjate med rokama od 3 do 5 minut, kot je prikazano (ne stresajte), ali tako, da vialo pustite približno 30 minut na sobni temperaturi.
- Odprite ovoj, ki vsebuje novo sterilno iglo. Pokrovčka igle še **ne** odstranite zdaj.
- Odprite ovoj, ki vsebuje sterilno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo, ki je dovolj velika, da zadrži celotno količino zdravila NULIBRY, potrebno za en odmerek. Iglo pritrdite na konico injekcijske brizge tako, da jo privijete. Pokrovčka igle še **ne** odstranite zdaj.
- Zamašek vialo vsake pripravljene vialo zdravila NULIBRY obrišite z novim alkoholnim robčkom.
- Odstranite pokrovček igle, tako da ga povlečete naravnost proč. **Ne** dotikajte se igle in ne dovolite, da bi se igla dotaknila katere koli površine.
- Primite injekcijsko brizgo z eno roko. Vstavite iglo v sredino zamaška vialo zdravila NULIBRY, nato pa vialo počasi obrnite na glavo.



- Nato iglo premaknite tako, da bo konica v raztopini zdravila NULIBRY. Počasi povlecite bat injekcijske brizge, da

injekcijsko brizgo napolnite s količino raztopine zdravila NULIBRY v ml, predpisano za odmerek za vašega otroka. • Iz injekcijske brizge odstranite vse zračne mehurčke. Potrkajte po valju injekcijske brizge, tako da se bodo mehurčki dvignili na vrh vial. Pritisnite na bat, da iztisnete vse zračne mehurčke nazaj v vialo. Preverite, ali ste v injekcijsko brizgo vsesali ustrezno količino raztopine zdravila NULIBRY. Po potrebi bat povlecite malce ven, tako da bo v injekcijski brizgi predpisana količina raztopine zdravila NULIBRY.	
Če je za pripravo celotne količine raztopine za 1 dnevni odmerek potrebna več kot 1 viala zdravila NULIBRY, upoštevajte spodnje korake. • Iz prve viala zdravila NULIBRY vzemite iglo in injekcijsko brizgo. Primite injekcijsko brizgo z eno roko. Vstavite iglo v sredino zamaška viala zdravila NULIBRY, nato pa vialo počasi obrnite na glavo. • Nato iglo premaknite tako, da bo konica v raztopini zdravila NULIBRY. Počasi povlecite bat injekcijske brizge, da injekcijsko brizgo napolnite s količino raztopine zdravila NULIBRY v ml, predpisano za odmerek za vašega otroka. • Iz injekcijske brizge odstranite vse zračne mehurčke. Potrkajte po valju injekcijske brizge, tako da se bodo mehurčki dvignili na vrh vial. Pritisnite na bat, da iztisnete vse zračne mehurčke nazaj v vialo. Preverite, ali ste v injekcijsko brizgo vsesali ustrezno količino raztopine zdravila NULIBRY. Po potrebi bat povlecite malce ven, tako da bo v injekcijski brizgi predpisana količina raztopine zdravila NULIBRY. • Če potrebujete za dopolnitev odmerka za vašega otroka dodatne viala zdravila NULIBRY, ponovite ta korak. • Ko iglo odstranite iz zadnje viala zdravila NULIBRY, je celoten pripravljen odmerek zdravila NULIBRY v 1 injekcijski brizgi.	 Zdravilo NULIBRY 

- Preden odstranite iglo z injekcijske brizge, namestite nazaj pokrovček, tako da slednjega postavite na ravno površino in vanj potisnete iglo, kot je prikazano. Z eno roko držite injekcijsko brizgo in z iglo poberite pokrovček. Ko je pokrovček na igli, z drugo roko pritrdite pokrovček na nastavek igle.



- Pokrito iglo odstranite s konice injekcijske brizge z odvijanjem v smeri puščice, kot je prikazano. Po odstranitvi igle se **ne** dotikajte konice injekcijske brizge.

- Iglo ustrezno zavržite. Glejte poglavje 5 »Shranjevanje zdravila NULIBRY«.

- Uporabljeno vialo (ali vialo) zdravila NULIBRY po uporabi odvrzite, tudi če je v viali ostalo zdravilo, kot vam je naročil farmacevt. Ne zavržite jih skupaj z običajnimi gospodinjskimi odpadki.
- Odmerek zdravila NULIBRY je zdaj pripravljen za dajanje vašemu otroku.

Korak 8: Dajanje odmerka zdravila NULIBRY

- Zdravilo NULIBRY se daje v veno vašega otroka (intravensko) skozi kateter, ki ga namesti zdravnik ali medicinska sestra.
- Če se zdravilo NULIBRY daje z infuzijsko črpalko, infundirajte NULIBRY s hitrostjo 1,5 ml na minuto.

• Če je količina (volumen) v ml za predpisani odmerek zdravila NULIBRY za vašega otroka manjša od 2 ml, vam bo zdravnik morda naročil, da zdravilo NULIBRY dajete tako, da ga počasi injicirate z injekcijsko brizgo. Upoštevajte zdravnikova navodila glede načina dajanja odmerka zdravila NULIBRY svojemu otroku s počasnim injiciranjem. • Pred dajanjem zdravila NULIBRY in po njem upoštevajte zdravnikova navodila za pravilno nego otrokovega katetra za intravenski dostop.	
Korak 9: Zabeležite injekcijo Po dajanju vsakega odmerka zdravila NULIBRY zabeležite podatke o odmerku v dnevnik infundiranja. Glejte poglavje v teh navodilih za uporabo, ki se imenuje » Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred pripravo in dajanjem zdravila NULIBRY «.	
Korak 10: Odstranjevanje Po injiciranju na varen način zavržite vso neuporabljeno raztopino zdravila NULIBRY, injekcijsko brizgo z injekcijskim kompletom, vialo in druge odpadne materiale, kot vam je naročil farmacevt. Ne zavržite jih skupaj z gospodinjskimi odpadki. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.	