

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvalnähtudest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NULIBRY 9,5 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 12,5 mg fosdenopteriinvesinikbromiidihüdraati, mis vastab 9,5 mg fosdenopteriinile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml steriilse süsteveega sisaldab iga ml lahust 1,9 mg fosdenopteriini (1,9 mg/ml).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

Valge kuni kahvatukollane pulber.

Manustamiskõlbliku lahuse pH on vahemikus 5 kuni 7, viskoossusega 1,0 cSt ja osmolaarsusega vahemikus 260 kuni 320 mOsmol/kg

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

NULIBRY on näidustatud A-tüüpi molübdeeni kofaktori puudulikkusega patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

NULIBRY'd tuleb manustada ainult siis, kui patsiendil on kinnitatud geneetiline või oletatav A-tüüpi molübdeeni kofaktori puudulikkuse (*molybdenum cofactor deficiency*, MoCD) diagnoos.

Patsiendid, kellel on oletatav A-tüüpi MoCD-diagnoos, peavad läbima geenitesti, et kinnitada A-tüüpi MoCD-d diagnoos. NULIBRY'ga ravimine tuleb katkestada, kui A-tüüpi MoCD-diagnoos ei ole geenitestidega kinnitatud.

Ravi NULIBRY'ga peab alustama ja haiglas jälgima kaasasündinud ainevahetushäirete ravis kogenud tervishoiutöötaja. NULIBRY on pikaajaliseks kasutamiseks ettenähtud alaline substraadi asendusravi.

Annustamine

Alla 1 aasta vanused lapsed (rasedusvanuse järgi)

Alla ühe aasta vanustel patsientidel tiitritakse soovituslik NULIBRY annus vastavalt rasedusvanusele.

Alla 1 aasta vanustel patsientidel, kes on enneaegsed vastsündinud (rasedusvanus < 37 nädalat), on soovituslik NULIBRY algannus 0,40 mg/kg ööpäevas, manustatuna intravenoosselt üks kord

ööpäevas. Annust tuleb tiitrida sihtannuseni 0,90 mg/kg ööpäevas 3 kuu jooksul, nagu on näidatud Tabel 1

Alla 1-aastastel patsientidel, kes on enneaegsed vastsündinud (rasedusvanus ≥ 37 nädalat), on soovituslik NULIBRY algannus 0,55 mg/kg ööpäevas, manustatuna intravenoosselt üks kord ööpäevas. Annust tuleb tiitrida sihtannuseni 0,90 mg/kg ööpäevas 3 kuu jooksul, nagu on näidatud Tabel 1

Tabel 1 NULIBRY algannuse ja tiitrimise skeem alla üheaastastele patsientidele rasedusvanuse järgi

Tiitrimisskeem	Enneaegne vastsündinu (rasedusvanus alla 37 nädala)	Õigeaegne vastsündinu (rasedusvanus 37 nädalat ja vanem)
Algannus	0,40 mg/kg üks kord ööpäevas	0,55 mg/kg üks kord ööpäevas
Annus 1. kuul	0,70 mg/kg üks kord ööpäevas	0,75 mg/kg üks kord ööpäevas
Annus 3. kuul	0,90 mg/kg üks kord ööpäevas	0,90 mg/kg üks kord ööpäevas

1 aasta vanused kuni alla 18 aasta vanused lapsed ja täiskasvanud

NULIBRY soovitatav annus on 0,90 mg/kg (tegelikult kehakaalu põhjal), manustatuna intravenoosselt üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb manustamata, tuleb vahelejäänud annus manustada niipea kui võimalik. Järgmine plaaniline annus tuleb manustada vähemalt 6 tundi pärast vahelejäänud annuse manustamist.

Manustamisviis

NULIBRY on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks.

NULIBRY on ette nähtud manustamiseks infusioonikiirusega 1,5 ml/min pärast 5 ml steriilse süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist. Annused alla 2 ml võivad vajada süstlaga aeglast intravenoosset manustamist.

Ravimpreparaadi manustamiseelse manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid lugege lõigust 6.6.

Kui tervishoiutöötaja peab seda sobilikuks, võib patsiendi hooldaja NULIBRY'd kodus manustada. Kui NULIBRY'd manustab hooldaja/patsient, peab hooldaja/patsient hoolikalt läbi lugema karbis sisalduva üksikasjaliku kasutusjuhendi NULIBRY ettevalmistamise, manustamise, säilitamise ja hävitamise kohta ja seda järgima.

Tervishoiutöötaja peab arvutama ja valmistama hooldajale/patsiendile igaks annuseks vajaliku NULIBRY koguse milliliitrites (ml) ja viaalide arvu, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Valgustundlikkuse võimalus

Valgustundlikkus on potentsiaalne risk, mis põhineb *in vitro* ja *in vivo* loomkatsetel, vt lõik 5.3.

Fosdenopteriiniga ravitud patsiente või nende hooldajaid tuleb teavitada, et patsiendid peavad vältima või vähendama kokkupuudet otsese päikesevalguse ja kunstliku UV-valgusega (s.t UVA või UVB valgusraviga) ning et nad peavad kasutusele võtma ennetusmeetmed (nt kasutama laia spektri ja kõrge kaitsefaktoriga päikesekaitsekreemi ning kandma päikesekiirguse eest kaitsvaid rõivaid, mütsi ja päikeseprille). Hooldajaid/patsiente tuleb teavitada, et nad pöörduksid viivitamata arsti poole, kui patsiendil tekib lööve või kui nad märkavad valgustundlikkuse sümptomeid (punetus, põletustunne nahal, villid). Arst peab kaaluma päikesekaitsekreemide ja päikest varjava rõivastuse kasutamise tõttu patsiendile D-vitamiini toidulisandi määramist ja andma hooldajale/patsientidele sellekohast nõu.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliinilisi ravimite koostoimeid ei ole fosdenopteriiniga uuritud.

Metabolismipõhiste ja transporteritel põhinevate ravimite koostoimete tõenäosus fosdenopteriiniga on minimaalne ning teiste ravimite koosmanustamine ei mõjuta tõenäoliselt fosdenopteriini farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fosdenopteriini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed pole piisavad, et välistada reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

NULIBRY'd ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas fosdenopteriin/metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine NULIBRY'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Fertiilsuse uuringuid ei ole fosdenopteriiniga läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NULIBRY ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Selles osas kirjeldatud ravimi kõrvaltoimeid hinnati 11 patsiendil, kellel oli A-tüüpi MoCD. Kõige sagedamini (> 20%) kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimeks olid seadme kasutamisega seotud tüsistused, mis on tingitud kateetrist, mitte fosdenopteriinist. Ükski patsient ei pidanud oma ravi kõrvaltoimete tõttu katkestama.

Kõrvalnähtude kokkuvõtte tabelis

Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabelis 2 on esitatud kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed, mida esines NULIBRY'ga ravitud patsientidel.

Tabel 2 SOC/PT ja esinemissageduse järgi teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Seadmega seotud tüsistused

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kateetriga seotud tüsistused

Kaheksal kümnest NULIBRY'ga ravitud patsiendist tekkis vähemalt üks seadmega seotud kõrvaltoime. Rohkem kui ühel patsiendil teatati tüsistustest, mis olid seotud seadmega (7 patsienti), seadme dislokatsiooni ja kateetri paigalduskoha infektsiooniga seotud tüsistustega (kummalgi juhul 3 patsienti), kateetri paigalduskoha ekstravasatsiooniga, kateetri paigalduskohas esineva valu, tsentraalveeni kateteriseerimise, eritisega kateetri paigalduskohast, seadme lekkimise, seadme oklusiooni, baktereemia, sepsise ja vaskulaarse seadme infektsiooniga (kõikidel juhtudel 2 patsienti).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

NULIBRY maksimaalset talutavat annust ei ole kindlaks määratud ja fosdenopteriini vastumürk ei ole teada. Juhul kui patsient saab NULIBRY'd ettenähtud annusest suurema annuse, on soovitatav sagedane eluliste näitajate ja kliinilise seisundi jälgimine vähemalt 8 tunni jooksul pärast annustamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, erinevad seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained; ATC kood: A16AX19

Toimemehhanism

A-tüüpi MoCD-ga patsientidel on mutatsioonid molübdeeni kofaktori sünteesi 1 (MOCS1) geenis, mis põhjustab vahepealse substraadi cPMP puuduliku MOCS1A/B-sõltuva sünteesi. Substraadi asendusravi NULIBRY'ga on eksogeenne cPMP allikas, mis muundatakse molübdeeniks. Seejärel muundatakse molübdopteriin molübdeeni kofaktoriks, mida on vaja aktiveerimaks molübdeenist sõltuvaid ensüüme, sealhulgas sulfitoksüdaasi (SOX), mis vähendab neurotoksiliste sulfiitide taset.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

NULIBRY ja rcPMP efektiivsust hinnati kombineeritud analüüsis 15 geneetiliselt kinnitatud A-tüüpi MoCD-ga patsiendil, kes said substraadi asendusravi NULIBRY ja/või rcPMP-ga, millel on fosdenopteriiniga sama aktiivne toime ja mida peetakse NULIBRY'ga terapeutiliselt samaväärseks.

Kombineeritud analüüsi kaasatud 15 ravitud patsiendist 47% olid meespatsiendid, 73% olid valgenahalised ja 27% olid asiaadid; mediaanne rasedusvanus oli 39 nädalat (vahemik 35 kuni 41 nädalat). Mediaanne vanus geneetilise diagnoosimise ajal oli 15 patsiendil 4 päeva, hõlmates 6 sünnieelse diagnoosiga patsienti.

Üldine elulemus on esitatud tabelis 3.

Tabel 3 Üldine elulemus A-tüüpi MoCD-ga patsientidel, keda raviti NULIBRY või rcPMP-ga

	NULIBRY (või rcPMP) (n = 15)
Surmajuhtumite arv (%)	2 (13,3%)
Kaplani-Meieri elulemuse tõenäosus	
1 aasta	93%
3 aastat	86%
Keskmine elulemus (kuudes) (mediaan; min, max)	73,2 (64,4; 0, 162)

Lühendid: CI = usaldusintervall (*confidence interval*); rcPMP = rekombinantne Escherichia coli'st saadud cPMP.

Üldise elulemuse analüüsi tulemusi võrreldi ravimata loomuliku haiguslooga kontrollrühmaga. Üldiselt oli NULIBRY'd saanud patsientide elulemus märkimisväärselt pikem võrreldes ravimata loomuliku haiguslooga kontrollrühmaga.

Võrreldes ravimata loomuliku haiguslooga rühmaga, olid NULIBRY'd saanud patsiendid tõenäolisemalt ambulatoorsed, toitusid suu kaudu, võtsid kaalus juurde, edenesid arengus ja saavutasid peaümbermõõdu, mis oli lähedasem vastavate eakaaslaste peaümbermõõdule. Neuroloogilised kahjustused, mis tekkisid enne ravi, sealhulgas emakasisesed, ei ole pöörduvad.

MoCD uriini biomarkerid

Ravi NULIBRY'ga vähendas S-sulfotsüsteiini (*S-sulfocysteine*, SSC) kontsentratsiooni uriinis A-tüüpi MoCD-ga patsientidel ja vähenemine püsis pikaajalise ravi korral 48 kuu jooksul. Kreatiniini suhtes normaliseeritud uriini SSC taset kirjeldati kahel patsiendil, kelle keskmine väärtus oli 92,0 µmol/mmol. Pärast ravi NULIBRY'ga (n = 15) olid kreatiniini suhtes normaliseeritud uriini SSC keskmised ± standardhälbed vahemikus 12,9 (±7,3) kuni 8,6 (±5,8) µmol/mmol alates 3. kuust kuni viimase visiidini.

Noorukid ja täiskasvanud

Andmed 12-aastaste kuni alla 18-aastaste noorukite ja täiskasvanute kohta on piiratud.

Erandlikud asjaolud

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fosdenopteriini farmakokineetika tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel pärast fosdenopteriini ühekordset intravenoosset manustamist on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 4. Fosdenopteriini plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala (AUC) ning maksimaalne plasmakontsentratsioon ($C_{\max}$) suurenesid annuste suurenemisega ligikaudu proportsionaalselt.

Tabel 4 Keskmised (standardhälve) farmakokineetilised parameetrid pärast ühe intravenoosse fosdenopteriini annuse manustamist tervetele isikutele

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

¹ 0,075 mg/kg, 0,24 mg/kg ja 0,68 mg/kg annused on vastavalt 0,08, 0,27 ja 0,76 korda soovitatavast maksimaalsest annusest suuremad.

Jaotumine

Fosdenopteriini jaotusruumala (Vd) oli ligikaudu 300 ml/kg. Fosdenopteriini seonduvus plasmavalkudega oli vahemikus 6...12%.

Biotransformatsioon

Fosdenopteriin metaboliseerub peamiselt mitteensümaatiliste lagunemisprotsesside kaudu endogeense cPMP inaktiivseks oksüdatsioonisaaduseks.

Ravimite võimaliku koostoime uurimine

Ravimite koostoimete võimalikkust tsütokroom P450 (CYP) ja/või transporterite koostoimete põhjal uuriti mitmetes *in vitro* uuringutes.

Fosdenopteriin ei inhibeeri CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4/5 isoensüüme, kui seda testiti *in vitro* inimese maksa mikrosoomides. Nende isoensüümide otsest ajast sõltuvat või metabolismist sõltuvat inhibeerimist esines vähe või üldse mitte ning poolest maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (IC_{50}) teatati väärtuses $> 500 \mu\text{M}$. Fosdenopteriin ei näidanud CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4 indutseerimist. Kultiveeritud inimese hepatotsüütide ravi kuni $100 \mu\text{M}$ fosdenopteriiniga põhjustas CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4 mRNA ja ensüümi aktiivsuse taseme tõusu kas vähesel määral või üldse mitte.

Fosdenopteriin ei inhibeeri väljavoolu ega omasta transportereid. P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ($20 \mu\text{M}$), OAT3, MATE1 ja MATE2-K ($20 \mu\text{M}$) inhibeerimine oli $200 \mu\text{M}$ korral $< 10\%$, samas kui cPMP näitas MATE2-K (25%) ja OAT1 (33%) kerget inhibeerimist $200 \mu\text{M}$ korral. Fosdenopteriin ei ole P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 või MATE2-K substraat ja võib olla nõrk MATE1 substraat.

Eliminatsioon

Fosdenopteriini keskmine kogu keha kliirens (CL) oli vahemikus 167 kuni 195 ml/h/kg . Fosdenopteriini keskmine poolväärtusaeg oli 1,2...1,7 tundi.

Fosdenopteriini renaalne kliirens moodustab ligikaudu 40% kogu keha kliirensist.

Patsientide erirühmad

Fosdenopteriini farmakokineetika hindamiseks konkreetsetes patsiendirühmades rassi, vanuse või neeru- või maksakahjustuse olemasolu alusel ei ole uuringuid läbi viidud. Neeru- ja maksakahjustuse mõju fosdenopteriini farmakokineetikale ei ole teada.

Lapsed

Fosdenopteriini farmakokineetilised omadused lastel A-tüüpi MoCD-ga on sarnased tervete täiskasvanud isikutega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, noorloomadel korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kantserogeensus

Fosdenopteriiniga ei ole kantserogeensusuuringuid läbi viidud.

Reproduktsooni-ja arengutoksilisus

Fosdenopteriiniga ei ole reproduktsooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud.

Fototoksilisus

Fosdenopteriin oli fototoksilise toimega *in vitro* ja *in vivo* uuringutes. Rottidel täheldati pärast UV-kiirgust nahareaktsioone (erüteem, turse, ketendus ja kärnad) ning oftalmilisi ja histopatoloogilisi muutusi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Askorbiinhape (E300)

Mannitool (E421)

Sahharoos

Vesinikkloriidhape (E507) (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (E524) (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

2 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Manustamiskõlblikuks muudetud NULIBRY'd võib hoida toatemperatuuril (15 °C...25 °C) või külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi, kaasa arvatud infusiooniaeg. Ärge külmutage NULIBRY'd pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Mitte loksutada.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 15 °C...25 °C.

Kui pakendi avamise/preparaadi manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamise meetodid ei välista

mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida sügavkülmas temperatuuril $-25^{\circ}\text{C} \dots -10^{\circ}\text{C}$.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml I tüüpi läbipaistev klaasviaal alumiiniumtihendi ja butüülkummist punnkorgiga.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja kasutamata jäänud ravim tuleb nõuetekohaselt hävitada. Patsiendile tuleb anda steriilset süstevett, süstlaid, nõelaotsikuid ja alkoholiga immutatud lappe.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Enne kasutamist tuleb NULIBRY muuta manustamiskõlblikuks 5 ml steriilse süsteveega. Manustamiskõlblikuks muudetud NULIBRY'd ei tohi loksutada ega kuumutada. Ettevalmistamisel tuleb kasutada aseptilist tehnikat ja järgida järgmisi juhiseid.

1. Määrata tuleb koguanus, vajalike viaalide arv ja manustamiskõlblikuks muudetud annuse kogumaht, lähtudes patsiendi kehakaalust ja määratud annusest. Annuse maht võib olla vahemikus 0,4 ml 2 kg kaaluvate enneaegsete vastsündinute puhul (0,40 mg/kg/päev) kuni 23,7 ml 50 kg kaaluvate täiskasvanute puhul (0,90 mg/kg/päev). Vt lõik 4.2. Manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv määratakse patsiendi annuse jagamisel 9,5 mg-ga (ühe viaali sisu). Kui arvutuse tulemusel saadud viaalide arv on murdarv, ümardatakse see ülespoole järgmise täisarvuni.
2. Vajalik arv viaale tuleb sügavkülmikust eemaldada, et need jõuaksid toatemperatuurini (veeretades iga viaali ettevaatlikult 3–5 minutit käte vahel (mitte loksutada) või hoides seda ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril).
3. Iga vajalik NULIBRY viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks 5 ml steriilse süsteveega. Viaali sisu muudetakse manustamiskõlblikuks, süstides 5 ml süstevett aeglaselt vastu viaali siseseina. Viaali tuleb õrnalt ja pidevalt segada, kuni pulber on täielikult lahustunud. Viaali ei tohi loksutada. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on NULIBRY manustamiskõlblikuks muudetud lahuse lõppkontsentratsioon 9,5 mg / 5 ml (1,9 mg/ml). Manustada tohib ainult soovitatud annusele vastava mahu.
4. Manustamiskõlblikuks muudetud NULIBRY on selge ja värvitu kuni kahvatukollane lahus. Enne manustamist tuleb NULIBRY'd visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. NULIBRY'd ei tohi kasutada, kui selles on osakesi või kui lahus on värvi muutnud.
5. Kogu manustamiskõlblikuks muudetud annus tuleb manustada.

Kui manustamiskõlblikuks muudetud NULIBRY on külmikus, laske sel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini (veeretades iga viaali 3–5 minutit ettevaatlikult käte vahel (mitte loksutada) või hoides seda ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril).

Manustamine

NULIBRY on ette nähtud manustamiseks tervishoiutöötaja poolt. Kui tervishoiutöötaja peab seda sobilikuks, võib patsiendi hooldaja manustada NULIBRY'd kodus (vt lõik 4.2). Kui NULIBRYd võib manustada hooldaja/patsient, peab hooldaja/patsient lugema läbi üksikasjalikud juhised NULIBRY ettevalmistamiseks, manustamiseks, säilitamiseks ja kõrvaldamiseks.

NULIBRY on mõeldud ainult intravenoosseks kasutamiseks. NULIBRY'd tuleb manustada di(2-etiülheksüül)ftalaati (DEHP) mittesisaldava voolikuga, kasutades 0,2-mikronilist filtrit. NULIBRY'd ei tohi segada teiste ravimitega (pange tähele, et NULIBRY on muudetud manustamiskõlblikuks steriilse süsteveega). NULIBRY'd ei tohi manustada infusioonina koos teiste ravimitega.

NULIBRY manustatakse süstlapumba kaudu kiirusega 1,5 ml minutis.

Annused alla 2 ml võivad vajada süstlaga manustamist aeglase intravenoosse vajutusega.

NULIBRY tuleb manustada 4 tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Ravimi ja selle abikomponentide hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmed, sealhulgas manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks kasutatud materjalid, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1684/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15-09-2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne NULIBRY turuletoomist igas liikmesriigis peab ravimi müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima õppematerjali sisu ja vormi, sealhulgas kommunikatsioonivahendid, levitamiskiisid ja kõik muud programmi aspektid.

Õppematerjali eesmärk on vähendada ravimi manustamisega seotud vigu.

Ravimi müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus NULIBRY'd turustatakse, oleksid kõik patsiendid/hooldajad, kes eeldatavasti kasutavad NULIBRY'd kodustes tingimustes, varustatud järgmise õppematerjaliga, mida levitatakse tervishoiutöötaja kaudu.

- Kasutusjuhend
- Infusioonipäevik

Kasutusjuhend:

- oluline teave, mida patsient/hooldaja peab teadma enne NULIBRY ettevalmistamist ja manustamist;
- juhised ravimi manustamisaja pikkuse kohta;
- manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutatava lahjendusvedeliku kirjeldus;
- manustamisaeg pärast manustamiskõlblikuks muutmist;
- etapiviisilised juhised (koos enamiku sammude visuaalidega ning kirjatüübi ja vaba ruumiga).

Infusioonipäevik:

- peab toimima ka arsti, patsiendi ja hooldaja vahelise suhtlusvahendina, et jälgida ohutust ja riskide minimeerimise lisameetmeid,
- on dokument, mis peab muu hulgas sisaldama järgmisi andmeid:
 - hädaabikontaktide numbrid,
 - raviarsti määratud annus ja raviskeem,
 - andmed kodustes tingimustes hooldaja manustatud ravimi kohta, sealhulgas kuupäevad, manustatud annused, kõrvaltoimed, ravimi manustamisega seotud vead ja manustamisega kaasnenud tüsistused.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Nulibry ohutuse ja efektiivsuse piisava jälgimise tagamiseks A-tüüpi molübdeeni kofaktori vaegusega (MoCD) patsientide ravis esitab müügiloa hoidja igal aastal uuendatud andmed Nulibry ohutust ja efektiivsust puudutava uue teabe kohta.	Igal aastal (koos iga-aastase kordushindamisega)
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Nulibry pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks peab müügiloa hoidja Nulibryga ravitud A-tüüpi molübdeeni kofaktori vaegusega (MoCD) patsientidega läbi viima prospektiivse vaatlusuuringu ja esitama selle tulemused.	Igal aastal (koos iga-aastase kordushindamisega)

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NULIBRY 9,5 mg süstelahuse pulber
fosdenopteriin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab fosdenopteriinhüdrobromiidi dihüdraati, mis vastab 9,5 mg fosdenopteriinile. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml steriilse süsteveega sisaldab üks ml kontsentraati fosdenopteriin vesinikbromiiddihüdraati, mis vastab 1,9 mg fosdenopteriinile.

3. ABIAINED

Abiained: askorbiinhape, mannitool, sahharoos, vesinikkloriidhape, hüdroksiid. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida sügavkülmas temperatuuril -25°C ... -10°C
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

TMC Pharma (EU) Ltd

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1684/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks nõutav.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

NULIBRY 9,5 mg süstelahuse pulber
fosdenopteriin
Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

9,5 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

NULIBRY 9,5 mg süstelahuse pulber. fosdenopteriin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on NULIBRY ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NULIBRY kasutamist
3. Kuidas NULIBRY'd kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NULIBRY'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on NULIBRY ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on NULIBRY

NULIBRY sisaldab toimeainet fosdenopteriini.

NULIBRY'd antakse inimestele, kellel on geneetiline haigus, A-tüüpi molübdeeni kofaktori vaegus (MoCD). Seda manustatakse inimestele, kui arstid kahtlustavad, et neil võib olla A-tüüpi MoCD. Kui A-tüüpi MoCD on geenitestiga kinnitatud, tuleb seda jätkata kogu elu jooksul.

Mis on A-tüüpi molübdeeni kofaktori puudulikkus (MoCD):

A-tüüpi MoCD on harvaesinev keha toimimiseks vajalike loomulike keemiliste protsesside (ainevahetuse) kaasasündinud häire. Selle geneetilise haiguse tunnused ilmnevad tavaliselt vahetult pärast sündi ning on söötmisraskused ja krambid. Teised tunnused on vähenenud teadlikkus või reageerimine keskkonnale, ehmatusreaktsioonide sagenemine ootamatule sündmusele ning lihaste nõrkus või jäikus.

A-tüüpi MoCD tuleneb MOCS1-nimelise geeni veast. See takistab kehal olulise aine tsüklilise püranopteriinmonofosfaadi tootmist. Kui see aine puudub, ei saa organismis teatud ühendeid (sulfiteid) lagundada. Need ühendid on ajule mürgised ja võivad lapse arengut kahjustada või edasi lükata.

Kuidas NULIBRY töötab:

NULIBRY sisaldab puuduvat ainet, mis on vajalik teie või teie lapse kehale kahjulike sulfitiühendite lagundamiseks.

2. Mida on vaja teada enne NULIBRY kasutamist

Ärge kasutage NULIBRY'd

- kui teie või teie laps olete fosdenopteriini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne NULIBRY kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

NULIBRY'd kasutavad patsiendid võivad muutuda tundlikuks otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse suhtes. Ravi ajal fosdenopteriiniga peavad patsiendid vältima päikese kätte sattumist ning päikesekiirguse käes viibides tuleb kanda päikesekaitsekreemi, kaitseriietust ja -prille. Rääkige kohe oma arstile, kui teil või teie lapsel tekivad lööve, punetus või villid päikesekiirgusele paljastatud nahapiirkondadel või kui teil või teie lapsel tekib nahal põletustunne.

Päikesekaitsevahendite ja päikese eest kaitsva rõivastuse kasutamise tõttu võib arst määrata teile vajaduse korral lisaks D-vitamiini.

Muud ravimid ja NULIBRY

On ebatõenäoline, et NULIBRY avaldab mõju teistele ravimitele või on neist mõjutatud. Teatage siiski oma lapse arstile, kui teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid.

NULIBRY sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas NULIBRY'd kasutada

Kuidas NULIBRY'd manustatakse

NULIBRY süstitakse kateetri kaudu veeni.

NULIBRY'ga ravimist alustab ja juhendab kaasasündinud ainevahetushäirete ravis kogenud arst.

NULIBRY'd võib manustada kodus. Enne esmakordset kasutamist juhendab arst või meditsiiniõde teid selles, kuidas ravim ette valmistada ja teile või teie lapsele manustada.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile öelnud. Kui teie või teie laps ei ole kindel, kuidas NULIBRY'd kasutada, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju kasutada

Annus sõltub teie lapse vanusest ja kehakaalust. Peate manustama annuse üks kord ööpäevas iga päev. Teile manustatava annuse arvutab teie arst.

Kui te kasutate NULIBRY'd rohkem, kui ette nähtud

Öelge kohe arstile, kui arvate, et teie või teie laps on saanud rohkem NULIBRY'd, kui määratud.

Kui unustasite NULIBRY annuse manustada.

Kui NULIBRY annus jääb vahele, andke vahelejäädud annus niipea kui võimalik. Enne järgmise annuse manustamist oodake vähemalt 6 tundi.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil esineb ükskõik milline kõrvaltoime või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Järgmised kõrvaltoimed on väga sagedad ning on seotud süsteseadmega (kateetriga), mitte ravimiga. Võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st:

- Kateetriga seotud probleemid, nagu valu, eritis, punetus või põletik

Kateetriga seotud tüsistused

Teile või teie lapsele pannakse süsteseade (kateetrilaadne seade). Seda kasutatakse ravimite teie või teie lapse verre süstimiseks. Teil või teie lapsel võivad tekkida kateetriga seotud tüsistused. Selle seadme hooldamisel enne ja pärast NULIBRY annuse manustamist järgige oma arsti või meditsiiniõe juhiseid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui te märkate mis tahes kõrvaltoimet, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas NULIBRY'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal

Hoida sügavkülmas temperatuuril –25 °C...–10 °C.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud (segatud) NULIBRY säilitamine

Manustamiskõlblikuks muudetud NULIBRY'd võib säilitada toatemperatuuril (15–25 °C) või külmkapis (2–8 °C) kuni 4 tundi, koos NULIBRY andmiseks vajaliku ajaga.

Kui manustamiskõlblikuks muudetud NULIBRY lahust jahutatakse, laske sellel enne manustamist soojeneda kuni toatemperatuurini (veeretades iga viaali 3–5 minutit ettevaatlikult käte vahel (mitte loksutada) või hoides seda ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril).

- Ärge kuumutage.
- Ärge külmutage NULIBRY'd pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
- Mitte loksutada.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane lahus. Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate osakesi või lahuse värvimuutust.

Ärge visake ravimeid ega jäätmematerjale, sh materjale, mida kasutatakse manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks, kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida NULIBRY sisaldab

- Toimeaine on fosdenopteriin 9,5 mg. Üks viaal sisaldab fosdenopteriinvesinikbromiidihüdraati, mis vastab 9,5 mg fosdenopteriinile.

- Teised koostisosad on: askorbiinhape (E300), mannitool (E421), sahharoos, vesinikkloriidhape (E507), naatriumhüdroksiid (E524) (vt lõik 2 „NULIBRY sisaldab naatriumi“).

Kuidas NULIBRY välja näeb ja pakendi sisu

NULIBRY on valge kuni kahvatukollane süstelahuse pulber (süstelahuse pulber).

Igas pakis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel.

See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele veebisaitidele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on mõeldud NULIBRY ettevalmistamiseks ja manustamiseks:

NULIBRY ettevalmistamise ja manustamise kasutusjuhend.

Lugege seda kasutusjuhendit enne NULIBRY esmakordset manustamiskõlblikuks muutmist (segamist) ja manustamist ning iga kord, kui saate NULIBRY täitekoguse. See teave ei asenda oma arstiga rääkimist teie lapse tervislikust seisundist või ravist. Kui te ei ole milleski kindel, pidage alati nõu oma arstiga.

Arst peab teile näitama õiget viisi NULIBRY annuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks, enne kui seda esimest korda teete.

NULIBRY'd manustatakse teie lapse veeni (intravenoosselt) kateetridaalse seadmega, mille paigaldab teie arst või meditsiiniõde. Järgige alati arsti või meditsiiniõe antud juhiseid.

Oluline teave, mida peate teadma enne NULIBRY ettevalmistamist ja andmist:

- Teie lapsele antav NULIBRY annus põhineb tema vanusel ja kehakaalul. Teie arst või meditsiiniõde arvutab välja teie lapsele iga annuse jaoks vajaliku NULIBRY koguse. Iga annuse jaoks vajalik NULIBRY kogus ja iga annuse ettevalmistamiseks vajalike viaalide arv võib igal arstivisiidil muutuda. Annust mõõdetakse vajaliku lahuse kogusena milliliitrites (ml).
- Kui teie või teie lapse hooldaja manustate NULIBRY'd kodus, soovib teie arst või õde teil pidada infusioonipäevikut, mis sisaldab vähemalt järgmist:
 - iga NULIBRY annuse kuupäev;
 - iga annuse valmistamiseks kasutatud viaalide arv;
 - iga kasutatud NULIBRY viaali partii number;
 - antud NULIBRY kogus (milliliitrite arv);
 - annuse alguse- ja lõpuaeg;
 - koht kõrvaltoimete, ravimi manustamise vigade ja manustamisega seotud tüsistuste ülesmärkimiseks.

Hoidke seda teavet annuse muutumisel kindlasti ajakohasena. Võtke oma infusioonipäevik igal järelvisiidil arsti juurde kaasa. Laske arstil või apteekril kindlasti täita oma infusioonipäevikus järgmised andmed:

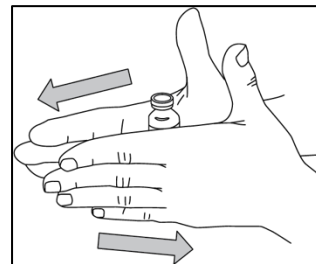
- teie lapse NULIBRY annus milliliitrites (ml);
- iga annuse valmistamiseks vajalike viaalide arv;
- NULIBRY on pulbrina viaalis. Pulbri lahustamiseks ja lahuse valmistamiseks enne kasutamist tuleb igasse NULIBRY viaal täita 5 ml steriilset süsteveega
Ärge valmistage lahust millegi muuga kui steriilse süsteveega.

NULIBRY tuleb manustada 4 tunni jooksul pärast lahuse valmistamist. Te võite NULIBRY manustamiskõlblikku lahust hoida toatemperatuuril või külmkapis kuni 4 tundi, kaasa arvatud annuse manustamiseks vajalik aeg. Kui te ei manusta ettevalmistatud NULIBRY annust 4 tunni jooksul, tuleb kogu valmistatud lahus ära visata. Vt pakendi infolehe lõik 5, „Kuidas säilitada NULIBRY'd“.

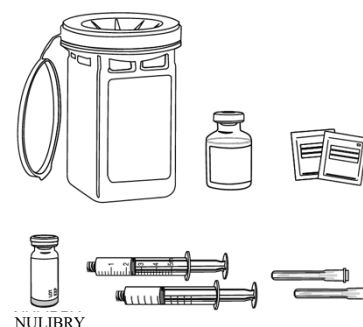
Ettevalmistumine NULIBRY andmiseks

Sammas 1: koguge kokku tarvikud

- Kasutage puhast, tasast tööpinda.
- Võtke sügavkülmikust välja õige arv NULIBRY viaale, mis on vajalikud teie lapsele väljakirjutatud annuse ettevalmistamiseks. Ühe annuse jaoks vajaliku tervikkoguse valmistamiseks võib vaja minna rohkem kui 1 viaali. Laske NULIBRY viaalidel toatemperatuurini soojeneda. Seda saab teha, rullides iga viaali 3...5 minutit õrnalt käte vahel, nagu näidatud, või lastes viaalidel ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril seista.



- Koguge kokku vajalikud tarvikud NULIBRY annuse ettevalmistamiseks ja manustamiseks:
 - 1 viaal steriilset vett süstimiseks iga NULIBRY viaali jaoks, mis on vajalik 1 annuse jaoks.
 - Kontrollige NULIBRY viaalil olevat kõlblikkusaega. Ärge kasutage viaali, kui kõlblikkusaeg on möödunud.
 - Ärge kasutage viaali, kui viaali äratõmmatav tihend on katki või puudub.
 - 1 steriilne 5 ml süstal ühe NULIBRY viaali jaoks, mida kasutatakse NULIBRY ettevalmistamiseks steriilse süsteveega
 - Teine steriilne süstal, mis on piisavalt suur, et mahutada ühe annuse jaoks vajalik NULIBRY kogus. Teie arst, meditsiiniõde või apteeker peab teile ütlema, millises suuruses ja mis tüüpi süstalt kasutada.
 - steriilsed nõelad (soovitavalt 18 G)
 - alkoholiga immutatud lapid
 - kindad, kui teie arst või meditsiiniõde on juhendanud teid NULIBRY ettevalmistamisel ja manustamisel kindaid kandma
 - 1 intravenoosne manustamiskomplekt, millel on vaja kasutada spetsiaalset voolikut [di(2-etüülheksüül)ftalaati (DEHP) mittesisaldav voolik 0,2-mikronilise filtriga]
 - 1 infusioonipump, mida kasutatakse NULIBRY annuse manustamiseks vastavalt arsti juhiste
 - muid materjale, kui teie arst on soovitanud, et teie lapse intravenoosset kateetridaadset seadet tuleb enne ja pärast NULIBRY annuse manustamist korralikult hooldada
 - Kõik muud teie apteekri pakutavad materjalid ravimite äraviskamiseks, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

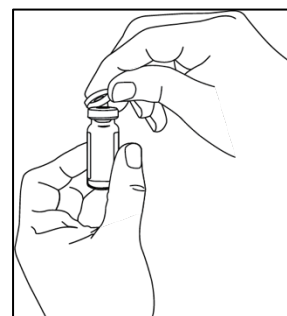


Samm 2: peske käsi

- Peske käsi korralikult seebi ja veega. Kasutage käte kuivatamiseks puhast rätikut või laske neil õhu käes kuivada.
- Kui teile on kästus NULIBRY ettevalmistamiseks ja andmiseks kanda kindaid, pange need nüüd kätte.

Samm 3: valmistage viaalid ette

- Eemaldage eemaldatav kate igalt vajaliku steriilse süstevee viaalilt.



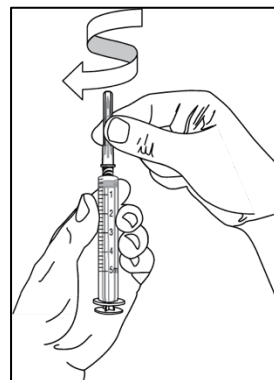
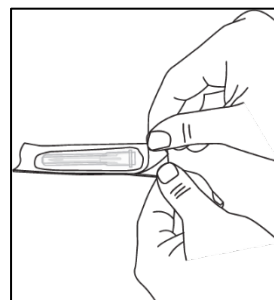
- Puhastage iga viaali kummikork alkoholiga niisutatud lapiga ja laske õhu käes kuivada. Ärge puhuge korgi peale, et seda kiiremini kuivatada.

Märkus: kui puudutate viaali korki, peate selle uuesti alkoholiga immutatud lapiga puhastama.



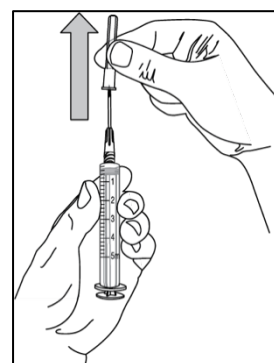
Samm 4: valmistage ette süstal, mida kasutate steriilse süstevee väljatõmbamiseks

- Avage ümbris, mis sisaldab 1 nõela. Ärge eemaldage veel nõela katet.
- Avage ümbris, mis sisaldab uut 5 ml süstalt. Kinnitage nõel süstla otsa külge, keerates selle peale noolega näidatud suunas, nagu näidatud joonisel. Teie nõel ja süstal võivad erineda joonisel näidatutest.

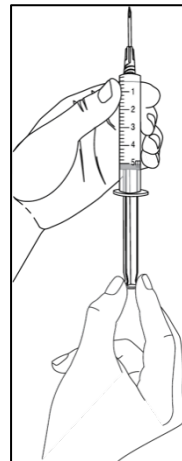


Samm 5: täitke süstal steriilse süsteveega

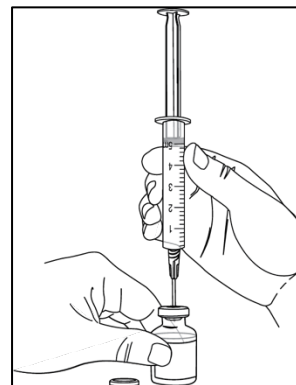
- Eemaldage nõela kate, tõmmates katte otse ära. Ärge puudutage nõela ega laske nõelal puudutada ühtki pinda.



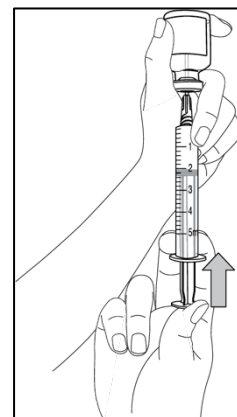
- Hoidke süstla korpust ühes käes. Tõmmake teise käega süstla kolbi tagasi, kuni kolvi ülaosa jõuab süstlal oleva 5 ml jooneni.



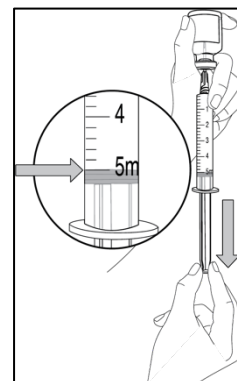
- Hoidke steriilse süstevee viaali kindlalt tööpinnal ja sisestage nõel viaali korgi keskele.



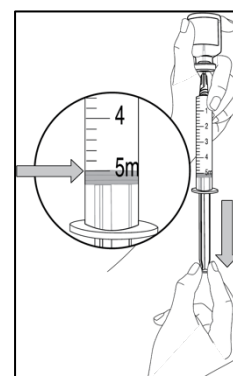
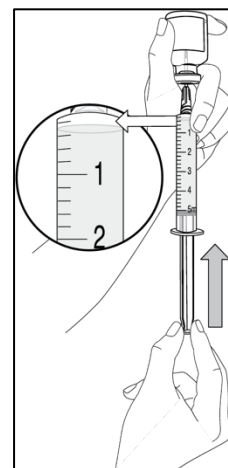
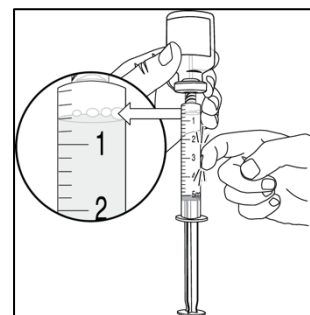
- Pöörake viaal aeglaselt tagurpidi. Veenduge, et nõela ots ei oleks vees. Seejärel lükake kolbi üles, et kogu süstla õhk viaali suruda.



- Järgmiseks liigutage nõela nii, et ots oleks vees. Tõmmake süstla kolbi aeglaselt allapoole, et täita süstal 5 ml steriilse süsteveega.

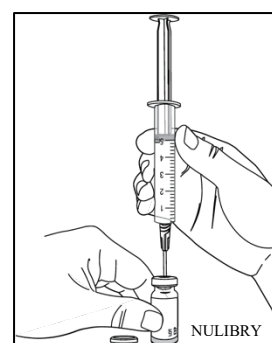


- Koputage sõrmedega süstalt, kuni kõik õhumullid tõusevad süstla ülaossa, seejärel lükake kolbi õrnalt üles, et suruda õhk süstlast välja.
- Pärast õhumullide eemaldamist kontrollige süstalt, et veenduda, et süstlas on 5 ml lahust, enne kui eemaldate nõela viaalist. Jätkake vedeliku väljatõmbamist, kuni täitub 5 ml. Vähem ärge kasutage.



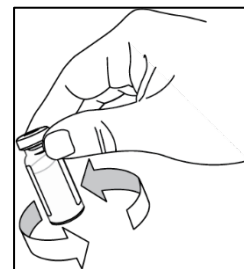
Samm 6: muutke NULIBRY manustamiskõlblikuks

- Eemaldage NULIBRY viaalilt eemaldatav kate.
- Pühkige NULIBRY viaali kummikorki uue alkoholiga immutatud lapiga.
- Hoidke NULIBRY viaali kindlalt tööpinnaal. Võtke süstal steriilse süsteveega ja sisestage nõel aeglaselt viaali korgi keskele.
- Vajutage aeglaselt kolbi lõpuni alla, et suruda steriilne süstevesi viaali. Seejärel eemaldage nõel ettevaatlikult viaalist. Visake kasutatud nõel ja süstal kohe minema, nagu apteeker teid juhendas, et keegi ei saaks viga. **Ärge** proovige



nõelale uuesti korki peale panna. Vt lõik 5 „**Kuidas säilitada NULIBRY’d**“

- Keerutage viaali õrnalt pidevalt, kuni pulber on täielikult lahustunud. **Ärge** raputage viaali.
- **Korrake samme 4 kuni 6, kui teie lapsele määratud NULIBRY annuse valmistamiseks on vaja rohkem kui 1 NULIBRY viaali.**
- **Kasutage iga NULIBRY viaali jaoks uut 5 ml süstalt ja uut nõela.**

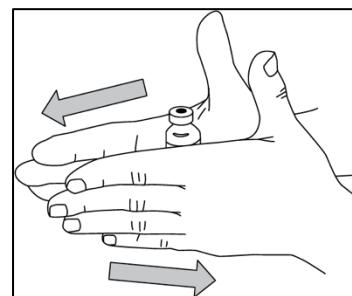


Märkus: Pärast ettevalmistamist peab NULIBRY lahus olema selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

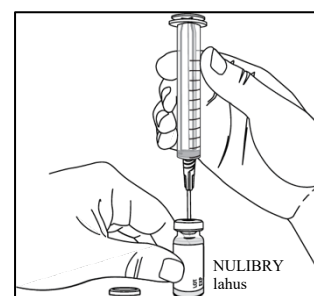
- **Ärge** kasutage lahust, kui see on värvi muutnud, hägune või sisaldab osakesi. Kui lahus on värvi muutnud või hägune või sisaldab osakesi:
 - **ärge** visake viaali ära, sest apteeker võib paluda selle tagastada.
 - Rääkige oma apteekrile ja paluge asendusviaali.

Samm 7: valmistage ette süstal ettenähtud NULIBRY annusega

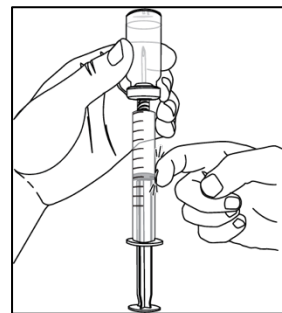
- Kui hoiustate valmis NULIBRY lahust külmkapis, võtke valmistatud lahuse viaalid külmkapist välja ja laske neil toatemperatuurini soojeneda. Seda saab teha, rullides iga viaali 3...5 minutit õrnalt käte vahel, nagu näidatud (ärge loksutage), või lastes viaalidel ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril seista.
- Avage ümbris, mis sisaldab uut steriilset nõela. **Ärge** eemaldage veel nõela katet.
- Avage ümbris, mis sisaldab steriilset ühekordselt kasutatavat süstalt, mis on piisavalt suur, et mahutada ühe annuse jaoks vajalik kogu NULIBRY kogus. Keerake nõel süstla otsa külge. **Ärge** eemaldage veel nõela katet.
- Pühkige iga ettevalmistatud NULIBRY viaali korki uue alkoholiga immutatud lapiga.
- Eemaldage nõela kate, tõmmates katte otse ära. **Ärge** puudutage nõela ega laske nõelal puudutada ühtki pinda.
- Hoidke süstalt ühes käes. Torgake nõel NULIBRY viaali korki keskele, seejärel keerake viaal aeglaselt tagurpidi.



- Seejärel liigutage nõela nii, et ots oleks NULIBRY lahuses. Tõmmake süstla kolbi aeglaselt tagasi, et täita süstal NULIBRY lahusega milliliitrites, nagu näeb ette teie lapsele määratud annus.

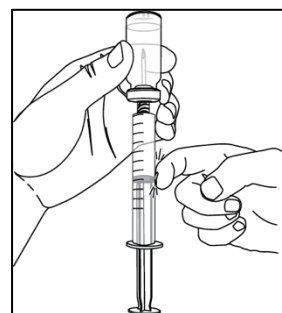
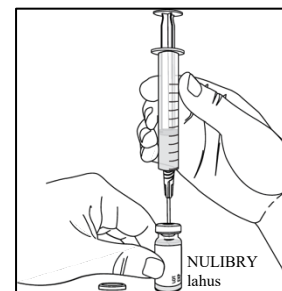


- Eemaldage süstlast kõik õhumullid. Koputage süstla silindrile nii, et kõik mullid tõuseksid viaali ülaossa. Vajutage kolbi üles, et suruda kõik õhumullid tagasi viaali. Veenduge, et süstlasse on sisestatud õige kogus NULIBRY lahust. Vajaduse korral tõmmake kolbi veidi allapoole, kuni süstlas on ettenähtud kogus NULIBRY lahust.

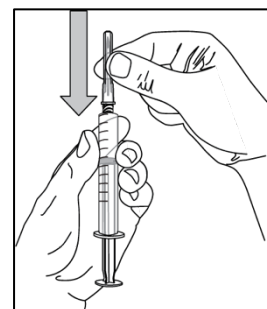
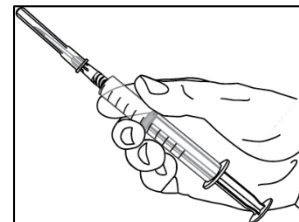
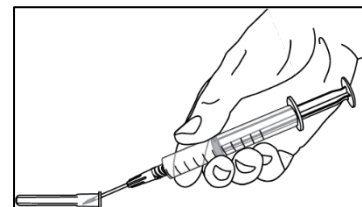


Järgige alltoodud samme, kui vajate rohkem kui 1 viaali NULIBRY'd, et saada kokku 1 ööpäevase annuse jaoks vajalik lahuse kogus.

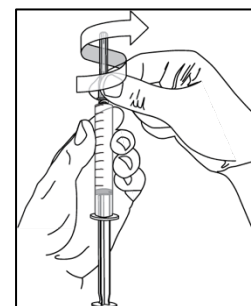
- Eemaldage nõel ja süstal NULIBRY esimesest viaalist. Hoidke süstalt ühes käes. Torgake nõel järgmise NULIBRY viaali korgi keskele ja keerake seejärel viaal aeglaselt tagurpidi.
- Seejärel liigutage nõela nii, et ots oleks NULIBRY lahuses. Tõmmake süstla kolbi aeglaselt tagasi, et täita süstal NULIBRY lahusega milliliitrites, nagu näeb ette teie lapsele määratud annus.
- Eemaldage süstlast kõik õhumullid. Koputage süstla silindrile nii, et kõik mullid tõuseksid viaali ülaossa. Vajutage kolbi üles, et suruda kõik õhumullid tagasi viaali. Seejärel veenduge, et süstlasse on tõmmatud ettenähtud kogus NULIBRY lahust. Vajaduse korral tõmmake kolbi veidi allapoole, kuni süstlas on kogu ettenähtud kogus NULIBRY lahust.
- Korrake seda sammu, kui teie lapse annuse koostamiseks on vaja rohkem NULIBRY viaale.
- Kui nõel eemaldatakse viimasest NULIBRY viaalist, on kogu NULIBRY ettevalmistatud annus ühes süstlas.



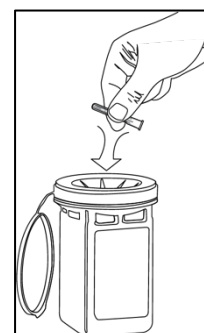
- Enne nõela süstlalt eemaldamist asetage nõela kate tagasi, asetades katte tasasele pinnale ja libistades nõela katte sisse, nagu näidatud. Hoidke ühe käega süstalt kinni ja kasutage nõela, et kate "üles korjata". Kui kate on nõelal, kinnitage teise käega kate nõela rummule.



- Eemaldage kaetud nõel süstla otsast, keerates seda noole suunas, nagu näidatud joonisel.
Ärge puudutage pärast nõela eemaldamist süstla otsa.



- Visake nõel korralikult minema. Vt lõik 5 „**Kuidas säilitada NULIBRY'd**“



- Visake vastavalt apteekri juhiste kasutatud NULIBRY viaal(id) pärast kasutamist ära, isegi kui viaali on jäänud ravimit. Ärge visake seda olmejäätmete hulka.
- NULIBRY annus on nüüd teie lapsele manustamiseks valmis.

Samm 8: NULIBRY annuse manustamine

- NULIBRY manustatakse teie lapse veeni (intravenoosselt) teie arsti paigaldatud kateetridaadse seadmega.
- Kui NULIBRY manustatakse infusioonipumba kaudu, infundeerige NULIBRY'd kiirusega 1,5 ml minutis.

• Kui teie lapsele välja kirjutatud NULIBRY annus (maht) milliliitrites on alla 2 ml, võib teie arst paluda teil süstida NULIBRY'd aeglaselt süstla abil. Järgige oma arsti juhiseid, kuidas aeglaselt oma lapsele NULIBRY annust süstida. • Enne ja pärast NULIBRY annuse manustamist järgige oma arsti juhiseid oma lapse intravenoosse kateetridaalse seadme nõuetekohaseks hooldamiseks.	
Samm 9: süsti registreerimine Pärast iga NULIBRY annuse manustamist märkige annuse andmed infusioonipäevikusse. Vaadake selle kasutusjuhendi jaotist „Oluline teave, mida peate teadma enne NULIBRY ettevalmistamist ja manustamist.”	
Samm 10: hävitamine Pärast süstimist visake kasutamata NULIBRY lahus, süstal koos süstekomplektiga, viaal ja muud jäätmed ohutult minema vastavalt apteekri juhistele. Ärge visake seda olmejäätmete hulka. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.	